



Monoclonal Antibodies and Their Uses in Therapy

Muhammet Mükerrerem Kaya^{1,a,*}, Hidayet Tutun^{1,b}

¹Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Veterinary Medicine, Burdur Mehmet Akif Ersoy University, 15030 Burdur, Turkey

*Corresponding author

ARTICLE INFO	ABSTRACT
<p><i>Review Article</i></p> <p>Received : 24/09/2020 Accepted : 20/11/2020</p> <p>Keywords: Monoclonal antibody Cancer Therapy Hybridoma Immune system</p>	<p>Immune system is the basic defense system that protects the body against disease causing pathogens. The immun system use the most effective mechanisms and protects body against foreign materials called antigen. The antigens encounter primarily natural barriers. The antigens that cross natural barriers encounter immune cells in organs such as bone marrow, lymph nodes, spleen and thymus. In the first stage, macrophages and phagocytes become active, and in the next stage, B and T lymphocytes are involved in the process. Antibodies produced by B lymphocytes form one of the most important defense mechanism in immune system. This importance of antibody molecules in the immun system has led to scientists work in the field. In 1975, Georges Köhler and Cesar Milstein combined B lymphocytes from mice immunized with sheep red blood cells with the infinite growth of mouse myeloma cells to obtain monoclonal antibody-producing hybrid cells and paving the way for the development of therapeutic antibodies. This hybrid cells have ability to produce monoclonal antibodies just binding only to the desired antigen. Monoclonal antibodies have been used in many areas such as diagnosis, treatment and biochemical analysis of diseases worldwide. Nowadays, studies on monoclonal antibody-based treatment and treatment options are still ongoing. This review will focus on monoclonal antibodies and their uses in therapy.</p>

Türk Tarım – Gıda Bilim ve Teknoloji Dergisi, 9(3): 515-530, 2021

Monoklonal Antikorlar ve Tedavide Kullanımı

MAKALE BİLGİSİ	ÖZ
<p><i>Derleme Makale</i></p> <p>Geliş : 24/09/2020 Kabul : 20/11/2020</p> <p>Anahtar Kelimeler: Monoklonal antikor Kanser Tedavi Hibridoma İmmun sistem</p>	<p>Bağışıklık sistemi vücudu hastalık yapıcı patojenlere karşı koruyan temel savunma sistemidir. Bu savunma sistemi farklı mekanizmalarla etkili olmaktadır. Bağışıklık sistemi, antijen adı verilen vücudun kalıtsal yapısına yabancı olan her türlü yapıya karşı etki gösterir. Vücuda dışarıdan gelen hastalık etkenleri öncelikle doğal bariyerlerle karşılaşmaktadır. Doğal bariyerleri aşmayı başaran etkenler kemik iliği, timus, lenf bezleri ve dalak gibi özelleşmiş organlarda üretilen savunma hücreleri ile karşılaşır. İlk aşamada makrofajlar ve fagositler devreye girer daha sonraki aşamada ise B ve T lenfositleri sürece dahil olurlar. B lenfositlerinden salgılanan antikorlar bağışık sisteminin en önemli savunma mekanizmalarından birini oluşturmaktadır. Antikor moleküllerinin vücudun savunmasındaki bu önemi bilim insanlarını bu alanda çalışmaya yöneltmiştir. Bu doğrultuda 1975 yılında Georges Köhler ve Cesar Milstein, koyun alyuvarları ile immunize ettikleri farelerin B lenfositleri ile fare myeloma hücrelerini birleştirerek oluşturdukları hibrit hücreler ile yeni bir tedavi stratejisinin kapısını açmışlardır. Bu hibrit hücreler sadece istenen antijene bağlanan monoklonal antikor sentezleyebilme yeteneğine sahiptir. Monoklonal antikorlar tıp dünyasında hastalıkların teşhisi, tedavisi ve biyokimyasal analizler gibi birçok alanda kullanılmaktadır. Günümüzde hala monoklonal antikora dayalı tedavi ve tedavi seçenekleri üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Bu derlemede monoklonal antikorlar ve tedavide kullanımı üzerine genel bilgiler verilecektir.</p>

^a mukerrerem07@gmail.com

^b <https://orcid.org/0000-0002-7781-5342>

^b hidayettutun@hotmail.com

^b <https://orcid.org/0000-0001-9512-8637>



This work is licensed under Creative Commons Attribution 4.0 International License

Giriş

Monoklonal antikorlar (mAb) tek bir antijen veya antijen üzerindeki tek bir epitop için yüksek özgüllüğe sahip antikorlardır. Monoklonal antikorlar (mAb), 1975 yılında Köhler ve Milstein adlı bilim insanları tarafından hibridoma teknolojisi kullanılarak ilk kez üretilmiştir. Günümüze kadar çok sayıda mAb ve bunların türevleri birçok klinik uygulama alanında kendine yer bulmuştur (Geskin, 2015). Monoklonal antikorlar, antikor üretme yeteneğine sahip malign plazma hücreleri (myeloma hücreleri) ile B lenfositlerinin birleştirilmesi sonucu oluşturulan hibrit hücrelerden elde edilir (LiverTox, 2012A).

Monoklonal antikorlar yüksek özgüllüğe sahip olmaları sebebiyle çok çeşitli kullanım alanı bulmaktadır. Hastalıkların tedavisi, protein saflaştırma, immun yanıtın baskılanması, bazı alerji testlerinin yapılması, özel hücrelerin tanımlanması, hormon testi gibi laboratuvar testlerinde tanı amaçlı ve temel bilimsel araştırmalarda kullanılmaktadır (Ansar ve Ghosh, 2013).

Terapötik amaçlı ilk mAb (Orthoclone), 1986 yılında böbrek nakli reddini engellemek için kullanılmıştır (Ecker ve ark., 2015). Sonraki yıllarda güçlü seçiciliğinden dolayı birçok hastalığın özellikle kanserin tedavisinde mAb'lar kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde çeşitli hastalıkların sağaltımında kullanılmak üzere antikor geliştirme ve karakterizasyonu üzerine yoğun çalışmalar devam etmektedir. Günümüzde terapötik amaçlı kullanılan 70'den fazla mAb bulunmaktadır ve bu sayının 10 katı kadar mAb'ın klinik geliştirme aşamasında olduğu tahmin edilmektedir (Motley ve ark., 2019).

Her geçen gün antikorların terapötik amaçlı kullanıldığı hastalıklar artmaktadır. Başta kanser olmak üzere, organ naklinin reddinin engellenmesinde, kardiyovasküler hastalıklarda, inflamatuvar hastalıklarda, otoimmün hastalıklarda kullanım alanı bulmaktadır. Gelecekte bu sayının artacağı öngörülmektedir (Bruno ve ark., 2011; Suzuki ve ark., 2015).

Bu derlemede, monoklonal antikorların üretilmesi ve terapötik kullanımları hakkında bilgi verilmiştir.

İmmün Sistem

İmmün sistem, organizmayı hastalık yapıcı patojenlere, tümör hücrelerine ve yabancı moleküllere karşı koruyan bir savunma sistemidir. Bu savunma sistemi genel olarak hastalık yapıcı etkenleri elemine ederken aynı zamanda, hastalık yapıcı olmayan ancak vücut hücrelerine zarar verebilecek maddeler üzerine de etki gösterir. İmmün sistem vücuda yabancı maddeleri ve vücut hücrelerindeki farklılaşmayı (kanser gibi) yakalama gücüne sahiptir (Beck ve Habicht, 1996). Bu özelliği ile protein yapıları arasındaki tek bir aminoasit farklılığını bile yakalayabilir. Organizmanın kendine yabancı olan bir antijeni tanıması ve buna karşılık bir yanıt oluşturmasına immün yanıt ismi verilmektedir (Parkin ve Cohen, 2001).

Organizmayı patojenlere karşı koruyan immün sistem 3 bölüme ayrılır. Bunlar anatomik ve fizyolojik yapılar, doğal bağışıklık ve kazanılmış bağışıklıktır (Turvey ve Broide, 2010).

Anatomik ve Fizyolojik Engeller

Vücuttaki deri, epitel dokular, gastrointestinal kanal, solunum yolu, ürogenital kanal gibi yapılar doğal engelleri oluşturmaktadır (Medzhitov, 2007). Bununla beraber mide pH'sı, gözyaşı, tükürük, diğer bazı salgılarda bakteriyolitik enzimler bulunmaktadır. Derinin en dış katmanında bulunan keratin hastalık yapıcı etkenlerin epidermisi geçmesini engeller, solunum yolu gastrointestinal kanal ve ürogenital kanaldan salgılanan münin olarak adlandırılan glikoprotein yapısındaki mukus hastalık etkenlerine doğrudan etkilidir (Turvey ve Broide, 2010). Epitel dokulardan ve lökositlerden salgılanan antimikrobiyal peptidler organizmanın savunmasında önemli rol üstlenirler. İnsanlarda ve diğer memelilerde başlıca 3 antimikrobiyal peptid bulunmaktadır. Bunlar defensinler, katelisinler ve histadinlerdir. Bu peptidler antibakteriyel, antifungal, antiviral, antiparaziter ve antikanser aktiviteye sahiptirler (de Smet ve Contreras, 2005). Hastalık etkenini doğrudan öldürebileceği gibi düzenleyici aktivitelere de katkıda bulunabilirler. Bu antimikrobiyal peptidler immün düzenleyici özellikleri, kemotaktik aktivitetlerinden dolayı doğal bağışıklık ve kazanılmış bağışıklık arasında köprü görevi gördüğü düşünülmektedir (Agerberth ve Guðmundsson, 2006).

Doğal Bağışıklık

Doğal bağışıklık konakçıda anatomik ve fizyolojik engelleri aşan yabancı bir maddeye karşı gelişen ilk savunma mekanizmasını oluşturmaktadır. İmmün sistem hücreleri patojenler üzerindeki patojenle ilişkili moleküler paternler (PAMP) ismi verilen yapıları, motif tanıma reseptörleri (Patern Recognition Receptor, PRR) ile istilacı patojenin tanınmasını ve proinflatuar yanıtın oluşmasını sağlarlar (Mogensen, 2009). Plazma membranında, endozomlarda, lizozomlarda ekspresyon edilen PRR'ler, polisakaritler, glikolipidler, lipoproteinler, nükleotitler ve nükleik asitler gibi kompleks yapıdaki mikrobiyal hedefleri tanıyabilirler. Ekspresyonlarındaki farklılıklar doğal bağışıklık ve immün sistem tarafından oluşturulan tepkilerden ileri gelmektedir. Hücre içi tanıma enfekte hücre içindeki sitozolik sensörler ile oluşmaktadır. Hücre dışı tanıma ise, hücre dışı tanımda görev alan PRR'ler patojen tanımda önemli görevleri bulunan yüzey epitel ve miyeloid hücrelerde ekspresyon edilirler. Hücre dışı tanımda PRR'lerin ekspresyonu için hücrenin bir patojenle enfekte olması zorunluluğu bulunmamaktadır (Iwasaki ve Medzhitov, 2015).

Doğal bağışıklığı oluşturan bir diğer grup myeloid hücrelerdir. Myeloid hücreler makrofajlar, nötrofiller (polimorf nüveli lökositler, PNL), dendritik hücreler ve doğal öldürücü hücrelerinden (Natural Killer Cell, NKC) oluşur. Özellikle nötrofiller ve makrofajlar yüksek fagositik aktiviteye sahiptirler (Silva ve Correia-Neves, 2012). Bu hücreler organizmaya girip doğal engelleri aşan hastalık yapıcı etkenle karşılaşan ilk savunma hattıdır (Kumar ve Sharma, 2010). Bu hücrelerin en önemli görevi yüksek fagositik aktiviteleri sayesinde hastalık yapıcı etkenleri fagosite etmektir (Abbas ve ark., 2015).

Nötrofiller

Nötrofillerin oluşturduğu immün yanıt hızlı olmasına rağmen kısa sürelidir. Makrofajların oluşturduğu immün

yanıt ise daha uzun süreli olmaktadır. Nötrofiller kemik iliğinden köken alır ve ömürleri 1-2 gün ile sınırlıdır. Dolaşımda en fazla sayıda bulunan beyaz kan hücresidir (Kaya, 2013). Kemik iliğindeki öncü hücrelerde bulunan granülosit koloni uyarıcı faktörün (G-CSF veya GCSF) uyarılması ile nötrofil öncülleri olgun nötrofil haline gelmektedir. G-CSF nötrofilleri olgunlaşma, çoğalma, farklılaşma ve hayatta kalma fonksiyonlarını uyarır (Abbas ve ark., 2015).

Makrofajlar

Makrofajlar dolaşımdaki monositlerden köken alan hücrelerdir ve nötrofillere göre daha uzun ömürlüdürler. Monositler kemik iliğinde monosit koloni uyarıcı faktörün (M-CSF) aktive edilmesi ile şekillenmektedir. Monositler dokulara yabancı bir etkenin girmesi ve bir yangı durumunun oluşmasıyla dokulara göç ederler ve makrofaj halini alırlar. Makrofajlar yüksek fagositik aktiviteleri ile hastalık etkenlerini, vücudun eski, hasarlı ve ölü hücrelerini ve infeksiyon bölgesinde ölmüş olan nötrofilleri fagosite ederler. Ayrıca, Makrofajlar T hücre bağımlı immun yanıtta antijen sunucu olarak görev alır (Parihar ve ark., 2010).

Dendritik hücreler

Dendritik hücreler doğal bağışıklığın oluşmasında antijen sunucu olarak görev yapan hücrelerin başında gelmektedir. Dendritik hücreler lenfoid dokularda, epitel dokularda ve organ parankimlerinde yaygın olarak bulunurlar. Bu hücreler doğal bağışıklığın başlamasını sağlamanın yanı sıra T hücrelerine antijen sunarak kazanılmış bağışıklıkta da rol oynarlar. Aynı zamanda, B hücrelerini de uyararak humoral immun yanıtta katkıda bulunurlar (Nussenzweig ve ark., 1980).

Dendritik hücreler kemik iliğinde yapılip olgunlaşmamış halde özellikle deri, solunum, gastrointestinal kanal gibi vücudun dışarıya açılan bölgelerinde olmak üzere tüm vücuda dağılırlar. Olgunlaşmamış dendritik hücreler herhangi bir patojen veya yabancı bir maddeyle karşılaşmak için beklerler (Abbas ve ark., 2015). Olgunlaşmamış dendritik hücreler antijenlerle daha kolay karşılaşabilmek için organ yüzeylerinde bulunurlar. Bakteri hücre duvarında bulunan lipopolisakaritler, Tümör nekrozis faktör alfa (Tumor necrosis factor-alpha, TNF- α), apoptotik hücre, Prostaglandin E2 gibi uyarılar dendritik hücrelerin olgunlaşmasını sağlar. Uyarılmış dendritik hücreler lenfoid dokulara yönelerek T hücrelerinin uyarılmasını sağlarlar (Zhou ve Wu, 2017).

Doğal öldürücü hücreler

Morfolojik olarak sitozolik granüller içeren granüler lenfositler olarak bilinen NKC'ler, tümör hücrelerine ve virüsle enfekte olmuş hücrelere karşı doğal bağışıklıkta görev alırlar. NKC'ler kendilerine özgü yüzey antijenlerine sahiptirler, ancak lenfositler gibi hücrelerin yüzeylerinde taşıdıkları antijen reseptörlerini taşımazlar (Abbas ve ark., 2015). NKC'ler makrofajları etkin kılarlar ve interferon- γ (IFN- γ), TNF- α , granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) gibi sitokinler ile diğer doğal ve kazanılmış bağışıklık hücrelerinin işlevlerini uyarabilirler (Paul ve Lal, 2017). Yapılan çalışmalarda, NKC'ler, makrofajlar, dendritik hücreler, T hücreleri gibi immun sistem hücrelerinin karşılıklı etkileşime girerek etkinlik göstermesinde rol aldığı belirtilmiştir (Vivier ve ark., 2008).

Akut faz proteinleri

Akut faz yanıtı organizmada farklı sebeplerle oluşan yangı durumunda ve bunun sonucu olarak oluşan doku hasarından kaynaklı sitokinlerin salınması ile oluşur. Akut faz yanıtı organizmada bir erken uyarı sistemi gibi düşünülebilir (Gruys ve ark., 2005). Oluşan sitokinlerin etkisi ile iştah azalması, beyaz kan hücrelerinde, fibroblastlarda ve makrofajların sayısında artış, ayrıca prostaglandin sentezinin artmasına bağlı olarak vücut ısısında artış meydana geldiği belirtilmiştir (Johnson ve von Borell, 1994; Koj, 1989). Akut faz proteinlerinin temel görevi hastalık etkenlerinin üremesini sınırlandırmak ve zarar görmüş bir organın fonksiyonlarını yeniden kazanmasını sağlamaktır. Ayrıca, bu sistemin kompleman sistemi aktifleştirici, antitrombotik, mikrobisidal, fagositik fonksiyonları da bulunmaktadır. En çok bilinen akut faz proteinleri seruloplazmin, α 1-asit-glikoprotein, C-reaktif protein ve haptoglobin'dir (Jain ve ark., 2011).

Kazanılmış Bağışıklık

Kazanılmış bağışıklık, yüksek oranda özelleşmiş hücrelerden meydana gelen doğal bağışıklıktan kurtulan antijenleri elimine eden immun sistemin spesifik özellik gösteren bölümüdür. Kazanılmış bağışıklık sisteminin hücreleri, lökositlerin bir çeşidi olan lenfosit hücreleridir (Medzhitov ve Janeway Jr, 1998). Kazanılmış bağışıklık, hücre (T lenfosit) ve humoral (B lenfosit) bağışıklık olmak üzere iki kısımdan oluşmakta ve farklı mekanizmalar ile hücre içi ve hücre dışı patojenlere karşı savunma sağlamaktadır (Abbas ve ark., 2015).

Hücrel Bağışıklık

Hücrel immunitenin ana hücresi T lenfositleridir ve hücre içi patojenlere karşı savunmayı sağlarlar. T lenfositleri, kemik iliğinde lenfatik kök hücrelerinden köken alan hücrelerdir. Ön hücre halinde kemik iliğini terk eden T lenfositler timusta antijenden bağımsız olarak olgun hale gelirler. Olgunlaşan T lenfositleri 3 farklı tip hücreye farklılaşırlar. Bunlar;

- Yardımcı T lenfositleri
- Sitotoksik T lenfositleri
- Bellek T lenfositleridir.

T lenfositlerinin büyük bir bölümü sadece protein yapısındaki antijenlerin peptid parçalarını tanıyabilme kabiliyetine sahiptir. Yardımcı T lenfositler (CD4+), B lenfositlerinin antikor üretmelerine aracılık etmekte ve aynı zamanda makrofajların ve sitotoksik T lenfositlerinin (CD8+) aktivasyonunu sağlamaktadırlar. Sitotoksik T lenfositleri tümör hücrelerini ve hücre içinde patojen barındıran hücrelerin öldürülmesinde görev almaktadır (Gutcher ve Becher, 2007). Bellek hücreleri lenfositlerin antijenle uyarılmaları sonucu oluştuğu düşünülmektedir (Abbas ve ark., 2015). Bellek hücrelerinin oluşumunda 2 olasılık üzerinde durulmaktadır. Bunlardan ilki, naif T hücrelerinin patojenle karşılaştıktan sonra, bellek T hücrelerinin ve efektör T hücrelerinin oluşumu ile sonuçlanması, diğer olasılık ise efektör hücrenin oluşmasından sonra bu hücreden bellek T hücrelerinin oluşmasıdır (Omilusik ve Goldrath, 2017). Bu olasılıklar üzerinde yapılan çalışmalarda ikinci olasılığı destekleyen kanıtlar çoğunluktadır (Akondy ve ark., 2017; Youngblood ve ark., 2017).

Hücrel immunitenin aktif hale gelebilmesi için naif T lenfositlerinin peptid yapısındaki antijenlerle karşılaşması

gerekir. Bu olaya antijen sunumu, bu işlevi yerine getiren hücrelere ise antijen sunan hücre ismi verilmektedir. T hücreleri, antijenleri konak hücrelerinde (antijen sunan hücre, antijen presenting cell, APC) bulunan majör histokompatibilite kompleksi (özelleşmiş peptit-sunum molekülleri, MHC molekülü) adı verilen zar proteinleri ile sunulduğu takdirde tanılırlar. En önemli APC'ler dendritik hücreler ve makrofajlardır (Janeway ve ark., 2001). MHC moleküllerinin biyolojik sentezleri ve hücre içi oluşumları sırasında sadece peptid antijenleri bağlama yeteneğine sahip olması, T hücrelerinin sadece hücre içindeki peptid yapısındaki antijenlere karşı yanıt vermesine neden olmaktadır (Abbas ve ark., 2015; Janeway ve ark., 2001).

MHC molekülleri, tüm türlerde sınıf 1 ve sınıf 2 olarak adlandırılan polimorfik genleri bulundurmaktadır. Sınıf 1 ve sınıf 2 molekülleri farklı özellikler taşımaktadırlar. CD8+ T hücreleri yalnızca sınıf 1 MHC moleküllerinin gösterdiği antijenlere bağlanabilirken, CD4+ T hücreleri ise yalnızca sınıf 2 MHC moleküllerinin gösterdiği antijenlere bağlanabilirler (Janeway ve ark., 2001).

Humoral Bağışıklık

Humoral bağışıklık, hücre dışındaki patojenlerin ve mikrobiyal toksinlerin B lenfositleri tarafından üretilen antikor adı verilen özel moleküller aracılığıyla etkisiz hale getirilmesini ve yok edilmesini sağlayan kazanılmış bağışıklığın bir bölümüdür. Humoral bağışıklık, B hücreleri aracılığıyla hücre dışındaki polisakkarid, lipid, protein gibi çok çeşitli maddelerle karşı yanıt oluşturup antikor üretme yeteneğine sahiptir (Abbas ve ark., 2015). Organizmada enfeksiyona sebep olan patojenlerin büyük bir kısmı hücre dışı boşluklarda çoğalırlar ve çoğu hücre içi patojen, hücreler arasında hücre dışı sıvılar aracılığıyla yayılır. B hücreleri tarafından üretilen antikorlar hücre dışında bulunan patojenlerin yok edilmesini ve böylece hücre içi enfeksiyonların yayılmasını önlerler (Janeway ve ark., 2001).

B hücrelerinin aktif hale gelmesi ve antikor salgılayan plazma hücrelerine farklılaşmaları için antijen tarafından tetiklenmeleri gerekmektedir. Plazma hücreleri humoral immunitenin temel molekülü olan antikorları (immunglobulin) üretirler (Manz ve ark., 2002).

B Lenfositlerinin Gelişimi

B lenfositlerinin gelişimi antijen uyarısından bağımsız olarak kemik iliğinde gerçekleşir. Kemik iliği içinde karmaşık bir olgunlaşma sürecinden geçerken, bu hücreler yüzey antijen reseptörlerini eksprese ederler ve sonunda fonksiyonel ve fenotipik olgunluğa ulaşırlar. Olgun naif B hücreleri, yüzey antijen reseptörleri olarak IgM ve IgD moleküllerini eksprese ederler. Bir B hücrelerinin kök hücreden olgun B lenfositlerine dönüşmesi için gereken ortalama süre 2-3 gündür (de Souza ve ark., 2010). B hücrelerini oluşturacak kök hücreler interlökin (IL)-7'nin etkisiyle pro-B hücrelerine dönüşürler. Pro-B hücreleri daha sonra immunglobulin ağır zincirini (Ig μ) sitoplazmalarında taşıyan pre-B hücreleri haline alırlar. μ ağır zinciri ile hücre yüzeyinde bulunan Ig α ve Ig β ismi verilen sinyal reseptörleri birleşerek pre-B hücre reseptör (Pre-BCR) kompleksini oluşturur. Bu reseptör kompleksi B hücre gelişiminde ilk kontrol noktasıdır ve B hücrelerinin yaşamlarını sürdürmelerini sağlayan ve çoğalmaları için gerekli olan sinyalleri üretmekle sorumludur. Pre-BCR reseptör kompleksi eksprese olmaz ise hücreler apoptozise uğrayarak yok olurlar. Bu aşamadan sonra pre-B hücreleri

antijenle uyarıma hazır olan immatür B hücrelerine dönüşürler ve bu hücreler yüzeyinde IgM eksprese etme yeteneğindedirler. Bu dönemde B hücreleri fonksiyonel olabilmek için yüzeylerinde IgM ve IgD'yi birlikte eksprese etmeye başlarlar. Bu şekilde immatür B hücreleri kemik iliğinde veya dalakta hem IgM hem de IgD eksprese eden naif olgun B hücrelerine dönüşürler (Abbas ve ark., 2015). Kemik iliği içinde olgunlaşma sürecinin tamamlanmasından sonra, olgun naif B hücreleri, periferik lenfoid organlara göç ederek spesifik antijenleri ile karşılaşmayı beklerler. Olgun naif B hücrelerinin antijen reseptörleri, polisakkarit, lipid, glikolipid ve nükleik asit antijenlerini ve küçük çözümlü molekülleri doğrudan tanıyabilir ve B hücrelerini doğrudan aktive edilebilirler. Bununla birlikte, protein antijenlerinin tanınması ve aktivasyonu için CD4+ T hücresi yardımı gerekir. B hücrelerinin aktivasyonu, sıralı aşamalardan oluşan karmaşık bir prosedürdür (Durmaz, 2013).

Humoral İmmun Yanıtın Evreleri

Naif olgun B hücrelerinin antijene özgü antikor üreten plazma hücrelerine dönüşmesine klonal çoğalma adı verilmektedir (Burnet, 1957). B hücresi etkinleştikten sonra tek bir hücreden günde 10^{12} antikor molekülü üretebilen 4000 civarında plazma hücreleri oluşabilir (Abbas ve ark., 2015).

Üzerinde IgM ve IgD eksprese edebilen naif B hücrelerinin özelleşmiş patojenlerle mücadele edebilmek için farklı izotipte özelleşmiş antikorları üretmesine ağır zincir izotip dönüşümü ismi (class switching) verilmektedir. Protein yapısındaki antijenlerle tekrarlanan karşılaşmalar sonucunda yüksek afiniteli antikorlar üretilir ve bu sürece ise afinite olgunlaşması ismi verilmektedir (Stavnezer ve Schrader, 2014).

Farklı antijenlere karşı antikor yanıtının oluşması T hücre yardımına göre T bağımlı veya T bağımsız olmak üzere iki şekilde gerçekleşir. T bağımlı yanıt protein yapısındaki antijenlere karşı gelişirken, T bağımsız yanıt ise protein yapısında olmayan antijenlere karşı gelişmektedir (Alberts ve ark., 2002).

B hücrelerinin farklı alt grupları protein yapısında olan ve protein yapısında olmayan antijenlere karşı farklı yanıtlar oluştururlar. Lenfoid dokuların foliküler bölgelerinde bulunan foliküler B hücreleri protein yapısındaki antijenlere karşı yanıt oluştururlar. Dalak beyaz pulpasında bulunan marjinal bölge B hücreleri ile mukozal dokularda bulunan B-1 hücreleri protein yapısında olmayan antijenlere karşı yanıt oluştururlar. Protein yapısındaki antijenlere karşı güçlü antikor yanıtı gelişirken, protein yapısında olmayan antijenlere karşı ise T bağımlı antikor yanıtının birçok özelliği taşımayan IgM tarafından oluşturulan zayıf bir antikor yanıtı oluşur (Cunningham ve ark., 2014; Abbas ve ark., 2015).

B Lenfositlerin Antijen ile Uyarılması

Humoral immün yanıt, lenfoid dokularda bekleyen B lenfositlerin antijeni tanınması ile başlar. B lenfositleri hücre membranı üzerinde bulunan Ig reseptörleri ile antijeni tanıma yeteneğine sahiptir. Ig reseptörlerinin antijen ile bağlanması sonucu biyokimyasal sinyal iletimi tetiklenir. Sinyal iletimi çapraz bağlantı adı verilen iki veya daha fazla molekülün bir araya gelmesi sonucu oluşur. Naif B lenfositlerinde bulunan IgM ve IgD reseptörleri antijenleri tanıma yeteneğine sahiptir ancak bu sinyalleri aktaramazlar (Abbas ve ark., 2015).

Bu reseptörler $Ig\alpha$ ve $Ig\beta$ ile birleşir ve B hücre reseptör (BCR) kompleksini oluşturur. $Ig\alpha$ ve $Ig\beta$ reseptörlerinde bulunan ITAM (immunoreseptör tirozin temelli aktivasyon motifleri, immunoreceptor tyrosine-based activation motif) adı verilen sinyal yolunun başlaması ve aktivasyonunu sağlayan bir aminoasit dizisi, BCR ilişkili kinazlar tarafından fosforillenir. Oluşan fosfotrozinler sinyal iletimini etkin kılan Syk tirozin kinazın (Spleen tyrosine kinase, Dalak tirozin kinaz, Dtk) birikimine yol açar. Oluşan sinyaller sonucu B hücrelerinin çoğalmasını ve farklılaşmasını sağlayan genleri tetikleyen transkripsiyon faktörleri aktif hale gelirler (Wang ve Clark, 2003).

B lenfositlerinin bir antijenle karşılaşması B hücrelerinin farklılaşma aşamalarını başlatır ve bu hücrelerin yardımcı T lenfositleri ile etkileşime girmesine aracılık eder. B hücreleri etkinleşmelerinin ardından bir protein yapısındaki antijeni hücre içine alır ve T lenfositlerinin tanıyabileceği peptidler haline getirerek hücre yüzeyinde sunar. Daha sonra B lenfositleri, T lenfositlerinin vücutta fazla sayıda bulunduğu anatomik bölgelere doğru göç ederler (Abbas ve ark., 2015).

B lenfositleri protein antijenleri hücre içine alır ve bunları T lenfositlerinin tanıyabileceği şekilde yüzeylerindeki MHC sınıf 2 moleküllerinde sunarlar. B lenfositleri yüzeylerinde MHC sınıf 2 molekülleri ile $CD4+$ T lenfositlerinin bulunduğu foliküllere doğru göç ederler. B ve T lenfositlerinin göçü bazı kemokin reseptörlerinde değişikliklere bağlı olarak gerçekleşir. T lenfositleri kemokinleri tanıyan CCR7 reseptörünün sergilenmesini azaltırken göçü destekleyen CXCR5 reseptörünün sergilenmesini artırırlar. B lenfositleri ise tam tersi şekilde etki göstererek CCR7 reseptörünün sergilenmesini arttırırken, CXCR5 sergilenmesini azaltır. Böylece antijenle etkin hale gelen lenfosit hücreleri lenfoid foliküllerin kenarlarında birbirlerine doğru göç ederler (Quigley ve ark., 2007).

B ve T lenfositlerinin karşılaşmasının ardından B hücresi, yüzeyinde bulunan peptidleri $CD4+$ T lenfosit hücresine sunar ve T hücresi etkinleşir. Daha sonra B lenfositin üzerinde bulunan CD40 adı verilen reseptör ile T hücresi yüzeyinde bulunan ve bu reseptörün ligandı olan CD40L birbirine bağlanır. CD40 bağlanması ile birlikte B lenfositlerinin çoğalması, antikor üretme ve bu antikorların salgılanması başlar. Bununla birlikte T hücrelerden salgılanan sitokinler B hücrelerinin çoğalmasına katkı sağlarlar (van Kooten ve Banchereau, 1997; Wykes, 2003).

B hücrelerinin çoğalmaya başlamasının ardından B hücreleri kısa ömürlü plazma hücrelerine dönüşürler, bir kısım $CD4+$ T lenfosit hücresi ise B lenfositlerin bol olduğu foliküllere göç ederek foliküler yardımcı T hücrelere (T_{FH}) dönüşürler. Foliküllerde B hücreleri T_{FH} hücrelerinden gelen uyarılarla somatik mutasyon sonucu uzun ömürlü plazma hücrelerine dönüşürler, bir kısım B hücreleri ise bellek B hücrelerine dönüşürler (Abbas ve ark., 2015).

Ağır Zincir İzotip Dönüşümü

Naif B hücreleri sadece IgM ve IgD sergileme yeteneğine sahiptir. $CD4+$ T hücrelerinin yardımı ile farklı izotipte antikor üretme yeteneği kazanırlar. Bu sayede humoral immunité birçok hücre dışı patojene karşı işlevsel mekanizma kazanır (Abbas ve ark., 2015).

İzotip dönüşümü için gerekli sinyaller, CD40L aracılı sinyaller ve sitokinler ile gerçekleşir. CD40 yokluğunda izotip dönüşümü gerçekleşemez ve sadece IgM üretilir.

İnsanlarda görülen X'e bağlı hiper IgM sendromu adı verilen hastalıkta X kromozomundaki mutasyonlar sebebiyle işlevsiz CD40L üretilir ve izotip dönüşümü yapılamaz bunun sonucu olarak kan serumunda antikorların büyük bir kısmı IgM yapısındadır (Qamar ve Fuleihan, 2014).

Afinite Olgunlaşması

Afinite olgunlaşması protein yapısındaki antijenlere karşı üretilen antikorların aynı antijen ile tekrarlanan karşılaşmalar ile afinitelerinin artmasıdır. Bu süreç lenfoid foliküllerin germinal merkezlerinde gerçekleşir. Afinite artışı antikorların değişken (Variable, V) bölgesinde bulunan aşırı değişken kısımlarındaki nokta mutasyonları ile gerçekleşir (Mishra ve Mariuzza, 2018).

Germinal merkezde bulunan Ig genlerinde meydana gelen somatik hipermutasyon ile daha önceden üretilen antikor ile burada bulunan antijen birleşerek antijen-antikor kompleksini oluşturur. Oluşan kompleks yapılar foliküler dendritik hücrelerin yüzeylerinde tutulurlar. Somatik mutasyona yönelen B hücreleri, bu kompleks yapıya bağlanarak ölümlerinin önüne geçerler. Daha sonra yüksek afiniteli B hücreleri bu antijeni hücre içine alarak peptidlere ayırırlar ve T_{FH} hücrelerine sunarlar, bunun sonucu olarak immun yanıt gelişir ve üretilen antikor miktarı artarken antijen miktarı azalır (Abbas ve ark., 2015).

Germinal merkezde Ig izotipik değişimini gerçekleştirmiş geç evre bellek B hücrelerine plazmablast adı verilir. Daha sonra bu hücreler kemik iliğine göç ederek uzun ömürlü plazma hücrelerine dönüşürler. Olgunlaşan plazma hücreleri antijen ortadan kalksa bile antikor üretme yeteneğine sahiptir. Etkinleşen B hücrelerinin bir kısmı ise antikor üretmek yerine bellek hücrelerine dönüşürler. Bu hücrelerin antikor üretme yeteneği bulunmamaktadır. Uzun yıllar antijenle tekrar karşılaşma ihtimaline karşı hazır şekilde beklerler (Fillatreau, 2018).

Antikorlar

Antikorlar vücudun savunma sistemi olan bağışıklık sisteminin temel molekülleridir. Organizmaya dışarıdan gelen istilacı olarak da adlandırılan bakteri, mantar, virüs gibi patojenleri nötralize ederler. Glikoprotein yapısına sahip olan antikorlar, B lenfositlerinin antijenle karşılaşması sonucu oluşan plazma hücreleri tarafından üretilirler. Organizmada antikor oluşabilmesi için antijen adı verilen organizmaya yabancı bir maddenin bulunması gerekir. Antikorların organizmadaki görevi antijene bağlanmak ve bağlandığı antijenin yapısını bozarak yok etmektir. Aynı zamanda istilacı yapıyı yok etmek için makrofajları aktive edebilirler. Bakteri, virüs, mantar ya da vücuda giren herhangi yabancı bir molekülün antijenik yapısının farklı olmasından dolayı her antijene karşı üretilen antikorun da yapısı farklıdır (Abbas ve ark., 2015).

Antikor molekülü birbirine eş iki ağır (H) ve iki hafif (L) zincirden oluşan, şekil olarak Y harfi biçiminde moleküllerdir. Antikor molekülü yapı olarak iki kısma ayrılır. Bunlar, antijen bağlama özelliğini gösteren değişken kısım (Variable, V) ve efektör hücrelerle etkileşime giren sabit (Constant, C) kısımdır (Wang ve ark., 2007). Her bir hafif zincir ile ağır zincir arasında ve her iki ağır zincir arasında disülfid bağları bulunmaktadır. Bir hafif zincir bir V ve C bölgesi bulunurken bir ağır zincirde ise bir V ve üç veya dört tane C bölgesi bulunmaktadır. Molekülün her bir bölgesi immunglobulinin karakteristik üç boyutlu yapısını oluşturacak şekilde katlanır (Chiu ve ark., 2019).

Antikor molekülünün ağır zincirinin V bölgesi ve C bölgesi ile hafif zincirinin V bölgesini içeren kısmı antikorun antijene bağlandığı Fab (Fragment Antigen Binding) bölgesini, ağır zincirdeki diğer C bölgeleri ise Fc (Fragment Crystalline) bölgelerini oluşturur. Ağır ve hafif zincirlerin değişken bölgelerinde antijen tanımadan sorumlu tamamlayıcılığı belirleyen bölgeler (Complementarity determining region-CDR) adı verilen bölgeler de bulunmaktadır. CDR bölgeleri CDR1, CDR2 ve CDR3 olmak üzere üç kısımdan oluşmaktadır ve antijen tanımda en çok işlev gören kısım ise CDR3 bölgesidir (Chiu ve ark., 2019).

Antikor molekülleri C bölgesinde farklılık gösterirken, işlev olarak aralarında fark bulunmayan kappa ve lambda olarak isimlendirilmiş hafif zincirler mevcuttur. B hücreleri bu hafif zincirlerden yalnızca bir tanesini içerir (Abbas ve ark., 2015). Antikor molekülleri sahip oldukları farklı ağır zincirlere bağlı olarak farklı izotiplere ayrılırlar. Bu farklılık molekülün ağır zincirinde bulunan antijen tanımda görev almayan C bölgesindeki farklılık sebebiyle oluşur. Antikor molekülünün ağır zincirin C bölgesinde beş farklı ağır zincir yapısı bulunmaktadır (Hoffman, 2017). Bunlar γ , μ , α , ϵ ve δ ağır zincirleridir. Antikor molekülleri bu ağır zincirlerdeki farklılık sebebiyle farklı izotipler gösterirler, bunlar ise IgG, IgM, IgA, IgE ve IgD'dir (Şekil 1). Oluşan bu izotipler fiziksel ve biyolojik özellikleri ve dolaşımında bulunan miktarları açısından farklılıklar göstermektedir (Abbas ve ark., 2015). IgG kan serumunda en fazla bulunan immunglobulin izotipidir ve humoral bağışıklıkta efektör moleküller ile güçlü bir şekilde etkileşime girerek immün yanıtın oluşumunu sağlar (de Taeye ve ark., 2019).

IgG: Immunglobulin G kan serumunda en fazla bulunan immunglobulindir ve toplam immunglobulinler içerisinde yaklaşık %75 oranında bulunmaktadır. Plazma proteinlerinin ise yaklaşık %10-20'sini oluşturur. IgG ağır zincir yapısındaki farklılıktan dolayı farklı efektör fonksiyonlara sahiptir (Vidarsson ve ark., 2014). IgG immunglobulinler içerisinde plasenta aracılığıyla fetüse geçebilen tek immunglobulindir (Palmeira ve ark., 2011). IgG ayrıca serumda IgG1, IgG2, IgG3 ve IgG4 olmak üzere dört alt sınıfa ayrılmaktadır. IgG'lerin %60'ı IgG1'dir, IgG2 %32'sini, IgG3 %4'ünü, IgG4 ise %4'ünü oluştururlar (Vidarsson ve ark., 2014).

IgG1 protein antijenlere karşı ve membran proteinlerine karşı ilk tepki veren IgG tipidir. Bununla birlikte IgG3 ve IgG4 ise daha düşük oranda tepki verir. IgG2 bakteriyel kapsüller polisakkarit antijenlerine karşı immunglobulin tepkisini oluşturmaktadır (Siber ve ark., 1980). IgG3, Fc reseptörlerine en yüksek afinite gösteren IgG alt sınıfıdır ve yüksek afinite göstermesi sebebiyle efektör fonksiyonlarının uyarılmasında görev almaktadır. Pro-inflamatuvar enzimlerin salınımı, antijen sunumu ve patojenik komplekslerin temizlenmesini sağlayarak güçlü pro-inflamatuvar özellik gösterir (Damelang ve ark., 2019).

IgM: Immunglobulin M tüm omurgalılarda bulunur ve omurgalılardaki en büyük immunglobulindir (Grönwall ve ark., 2012). Kan serumunda %5-10 arasında bulunur. Molekül ağırlığı büyük olması sebebiyle damar dışına kolay çıkamazlar. IgM antijenle ilk karşılaşma sonrasında üretilen ilk immunglobulin tipidir (Kaya, 2013). Bu savunma hattını oluşturmasıyla birlikte yüksek afiniteli IgG üretimine de yardımcı olmaktadır (Ehrenstein ve ark.,

2000). Bununla birlikte kompleman sistemin etkinleştirilmesi, toksinlerin etkisiz hale getirilmesi ve bazı serolojik testlerde kullanılır (Kaya, 2013).

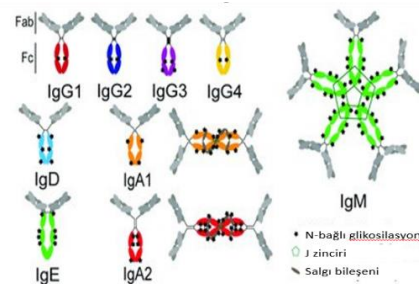
IgA: Immunglobulin A mukozal sekresyonlarda bulunan başlıca immunglobulin tipidir. Solunum, sindirim, genital sistem salgıları ile gözyaşı, tükürük ve sütte yaygın şekilde IgA bulunur (Hanson, 1961; Tomasi ve ark., 1965). IgA, IgA1 ve IgA2 olmak üzere iki alt sınıfa ayrılmaktadır (Kunkel ve Prendergast, 1966). IgA1 serumda yaklaşık %80 oranında, IgA2 ise sekresyonlarda yaklaşık %35 oranında bulunur (Delacroix ve ark., 1982). IgA'nın salgı formu salgı IgA (sIgA) olarak adlandırılır. IgA'nın bu formu, gastrointestinal kanalda proteolitik enzimlere karşı dayanıklıdır ve vücut sıvılarındaki patojenlere karşı koruma sağlar (Junqueira ve Carneiro, 2005).

IgE: Immunglobulin E başlıca memelilerde bulunan iki ağır ve iki hafif zincir içeren immunglobulin tipidir. Başlıca aşırı duyarlılık reaksiyonlarında ve paraziter infeksiyonlarda görev alır. Normalde plazmada 1 $\mu\text{g/mL}$ 'den daha düşük bir konsantrasyonda bulunur ve yarı ömrü yaklaşık 2 gündür (Amarasekera, 2011). Immunglobulin E, alerjik rinit, astım ve atopik dermatit gibi atopik bozukluklarda gibi hastalıklarda ortaya çıkan tip 1 aşırı duyarlılıkta önemli role sahiptir (Godwin ve Crane, 2019). Ayrıca IgE, Schistosoma, Trichinella spiralis ve Fasciola hepatica gibi helmintler ve Plasmodium falciparum gibi bazı protozoon parazitlere karşı bağışıklık oluşturmada önemli görevleri vardır (Erb, 2007; Duarte ve ark., 2007).

IgD: Immunglobulin D genellikle IgM ile birlikte hücre yüzeyinde birlikte ekspresye edilir. IgD serumdaki immunglobulinlerin yaklaşık %0,25'ini oluşturmaktadır. Kan serumunda çok düşük miktarlarda salgı formunda üretilmektedir. Salgılanan IgD'nin moleküler kütlesi 185 kDa ve yarı ömrü 2,8 gündür (Rogentine ve ark., 1966).

Antikorların İşlevsel Mekanizmaları

Antikor molekülleri plazma hücreleri tarafından üretilen, antijenlere karşı etkin savunma sağlayan kazanılmış bağışıklığın temel molekülleridir. Antikorlar antijen üzerinde bulunan epitop adı verilen özel bölgelere bağlanarak ilgili antijene karşı savunmayı sağlar (Thau ve Mahajan, 2020). Antikor molekülleri, Fab bölgeleri ile antijene bağlanırlar, Fc bölgeleri ile antijeninin zararlı etkilerini ortadan kaldırmak için farklı mekanizmaları harekete geçirirler (Abbas ve ark., 2015). Bu etkin mekanizmalar nötralizasyon, opsonizasyon ve kompleman sistem olmak üzere üç farklı şekilde işlev görmektedir.



Şekil 1. Antikor izotiplerinin gösterimi (Boudreau ve Alter, 2019)

Figure 1. Representation of antibody isotypes (Boudreau ve Alter, 2019)

Çizelge 1. Otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanılan monoklonal antikorlar (Tavakolpour, 2016).

Table 1. Monoclonal antibodies used in the treatment of autoimmune diseases (Tavakolpour, 2016)

Hedef	mAb	Moleküler yapı	İlişkili otoimmün hastalık
IL-1 β	Canakinumab	İnsan IgG1	Sistemik idiyopatik çocuk artrit ve rheumatoid artrit
IL-2R	Daclizumab	İnsansılaştırılmış IgG1	Makrofaj aktivasyon sendromu
IL-4R α	Basiliximab	Kimerik IgG1	Sedef hastalığı
	Dupilumab	İnsan IgG4	Atopik dermatitis, astım
IL-5	Mepolizumab	İnsansılaştırılmış IgG1	Şiddetli eozinofilik astım
IL-5R α	Benralizumab	İnsansılaştırılmış IgG1	Eozinofilik astım
IL-6	Olokizumab	İnsansılaştırılmış IgG4	Rheumatoid artrit
	Sirukumab	İnsan IgG1	
IL-6R	Tocilizumab	İnsansılaştırılmış IgG1	Rheumatoid artrit, sistemik idiyopatik çocuk artrit, sistemik lupus eritematozu
	Sarilumab	İnsan IgG1	
L-12/	Ustekinumab	İnsan IgG1	Sedef hastalığı
IL-23	Briakinumab		
IL-13	Lebrikizumab	İnsansılaştırılmış IgG4	Astım
	Tralokinumab		
IL-17R	Brodalumab	İnsan IgG2	Sedef hastalığı
IL-17A	Iksekizumab	İnsansılaştırılmış IgG4	Sedef hastalığı ve rheumatoid artrit
	Secukinumab	İnsan IgG1	Sedef Hastalığı
IL-23	Guselkumab	İnsan IgG1	Sedef hastalığı
	Tildrakizumab	İnsansılaştırılmış IgG1	

Nötralizasyon

Nötralizasyon genellikle organizmaya giren antijenlerin konakçı dokulara bağlanmasının antikorlar tarafından engellenmesi işlemidir (Forthal, 2014). Antikorlar, antijenler üzerinde bulunan mikrobiyal zarf veya hücre duvarında bulunan moleküllere bağlanarak antijenlerin konak hücreye girişini veya antijenin konakçı hücrelere bağlanmasını engelleyerek etkilerini gösterirler (Abbas ve ark., 2015).

Oponizasyon

Oponizasyon patojenlerin antikor molekülleri ile kaplanıp fagositler tarafından fagozitozun kolaylaştırılması işlemidir (Thau ve Mahajan, 2020). Antikor molekülü bir antijene Fab bölgesi ile bağlanır, Fc bölgesi ile antijenden dışarıya doğru uzantılar oluşturur. Fc bölgesi fagosit hücrelerinin yüzeyinde bulunan Fc γ RI (CD64) adı verilen reseptör ile etkileşime girer (Hulett ve Hogarth., 1998). Bu etkileşim sonucu fagosit hücreleri aktif hale gelir ve opsonize olmuş antijenin çevresini sararak lizozomlar ile kaynaşan bir vezikül içine alırlar (Abbas ve ark., 2015). Reseptör etkinleşmesi sonucu fagosit hücrelerinin lizozomlarında reaktif oksijen ara ürünleri, nitrik oksit ve proteolitik enzimlerin üretimi tetiklenir. Oluşan bu ürünler patojenlerin yıkılmasını sağlarlar (Samaranayake, 2012).

Antikor Bağımlı Hücrel Sitotoksite (ADCC)

Antikor bağımlı hücrel sitotoksite, efektör hücrelerin (NKC hücreleri gibi) yüzeylerindeki Fc reseptörleri ile antijenlerin yüzeyine bağlanmış antikorların Fc bölgelerini tanıma, bağlanma ve efektör hücre tarafından antijenin yok edilmesi işlemidir (Román ve ark., 2014). Bu mekanizma genel olarak kanser hücrelerinin yok edilmesinde kullanılır. Doğal öldürücü hücrelerin yüzeyinde ekprese edilen Fc γ RIIIA reseptörü opsonize olmuş hücrenin yüzeyindeki immunglobulinin Fc kısmına bağlanır ve NKC hücrelerinde opsonize hücreleri öldürmek için aktivasyon sinyalleri başlatılır (Wang ve ark., 2015).

Kompleman Sistem

Kompleman sistem antikorların ve fagositlerin patojenlere karşı konak savunmasında görev alan 30'dan fazla proteinden oluşan savunma sisteminin bir basamağıdır (Thau ve Mahajan, 2020). Kompleman sistem üç farklı yol ile aktive olmaktadır. Bu yollardan alternatif ve lektin yolları antikor moleküllerinin olmadığı durumlarda patojenler tarafından aktive edilirken, klasik yol ise antijenle uyarılmış belirli antikor izotipleri tarafından aktive edilir (Abbas ve ark., 2015). Kompleman sistemin yolları farklı mekanizmalarla aktive edilse de üç yolun da merkezinde komplemanın üçüncü bileşeni olan C3 proteini yer alır (Molina, 2004). Antikor moleküllerinin aktive ettiği klasik yol, C1 proteinini etkin kılar ve bir sonraki aşamadaki proteinler olan C4 ve C2'ye etki eder. C1 proteini C4 ve C2 proteinleri üzerine etki ederek bu proteinleri C4b ve C2a parçalarına ayırır. Ayrılan bu yapı C4bC2a yapısını oluşturarak patojen yüzeyine tutunur. C4bC2a yapısı C3 konvertazı olarak işlev görür ve C3 proteinin parçalanıp C3b parçasının ayrılmasını sağlar. C3b yapısı ise C4bC2a yapısı ile patojenin yüzeyine bağlanır. C3b yapısı patojenlere kovalent olarak bağlama yeteneğindedir. Oluşan C4bC2aC3b yapısı C5 proteinin konvertazı olarak işlev görür. C5 proteinin bölünmesiyle C5b yapısı oluşur. C5b yapısı C4bC2aC3b yapısı ile bağlanır ve sırasıyla C6, C7, C8 ve C9 proteinler bu yapıya bağlanır. Yolun son proteini olan C9 proteini ile membran atak bileşeni (MAC) adı verilen yapı oluşur. Bu bileşenin çapı yaklaşık 100 Å kadardır. Bu bileşen lipid tabakasının bozulmasına, hemostazisin bozulmasına, lizozim enzimlerinin hücreye girişine ve iyon dengesinin bozulmasına sebep olarak patojenin ölümüne yol açar (Janeway ve ark., 2001).

Monoklonal Antikor Üretimi

Monoklonal antikorlar, aktif olarak antikor üretme yeteneğine sahip B lenfositleri ile antikor üretme yeteneği olmayan ancak sınırsız ömre sahip olan myeloma

hücrelerinin füzyon işlemi elde edilen hibrid hücreleri tarafından üretilen antikor molekülleridir. Bu antikor molekülleri antijen üzerindeki tek bir epitopa bağlanma yeteneğindedir (Tabll ve ark., 2015).

Tıp dünyasında kişiye özel tedavi kavramı ilerledikçe çeşitli hastalıkların tedavisinde monoklonal antikorların önemi artmaktadır. Monoklonal antikorlar ilaç endüstrisinde en hızlı büyüyen gruptur (Liu, 2014).

Tarih

Monoklonal antikorlar, ilk defa hibridoma teknolojisi adı verilen bir teknikle özelleşmiş hibrid hücrelerden elde edilmiştir. Hibridoma teknolojisi, 1975 yılında Georges Kohler ve Cesar Milstein tarafından geliştirilen bilinen antijenlere karşı özgül antikor üreten ölümsüz hibrid hücrelerinin elde edildiği tekniktir. Bu tekniği geliştirdikleri için 1984 yılında Niels Kaj Jerne ile birlikte Nobel tıp ödülünü paylaşmışlardır (Pandey, 2010). İlk monoklonal antikor üretimi 1975 yılında yapılmasına rağmen iyi karakterize edilmiş ve onaylı ilk monoklonal antikor 1986 yılında üretilmiştir (Liu, 2014).

Üretim Metotları

Hibridoma Tekniği

Monoklonal antikorların üretiminde myeloma hücre hatları *in vitro* ortamda ileri pasajlama seviyelerine kadar üretilebildiği ve hızlı büyüme yeteneğine sahip oldukları için tercih edilmektedir. B lenfositleri ise istenen antijenle immunize edilmiş genellikle Balb-c farelerin dalağında elde edilir. DNA sentezi için pürin ve pirimidinin bazlarının oluşturulması gereklidir. Bu nükleotidlerden birisinin sentezlenmesinde aksama DNA sentezinin önlenmesi ve dolayısıyla hücre ölümüne neden olur. Hipoksantin Guanin Fosforibozil Transferaz (HGPRT) pürin biosentezinde görevli bir enzimdir. İlk aşamada myeloma hücrelerine 8-azaguanin, polietilen glikol veya sendai virüs kullanılarak HGPRT enziminin gen bölgesi mutasyona uğrattırılır ve bu şekilde bu pürin nükleotid sentez yolu (ikincil yol) baskılanır. Bir sonraki aşama sınırlı ömre sahip immunize edilmiş B lenfositler (HGPRT pozitif) ile HGPRT yönünden mutant olan myeloma hücrelerinin füzyon işlemidir. Füzyon işlemi için kimyasal ve elektrofüzyon işlemleri kullanılmaktadır. Her iki metodun da amacı hücre membranlarında gözenekler oluşturup birleşmelerini sağlamaktır. Füzyon işleminden sonra HAT (hipoksantin-aminopterin-timidin) seleksiyonu yapılır. Burada aminopterin “de novo” sentez yolunu (temel sentetik yol, birincil yol) inhibe ederek nükleotid üretimini engeller ve hücreler ikincil kurtarma yolunu kullanmaya itilir. İlk aşamada ikinci kurtarma yolu engellenen ve birleşemeyen myeloma hücreleri ölürler. B lenfositleri ise kısa ömürlü oldukları için ölürler. En sonunda istenilen tek bir epitopa bağlanma yeteneğine sahip monoklonal antikor üretme yeteneğine sahip sonsuz ömürlü hibrid hücreler elde edilir (Pandey, 2010; Selimoğlu ve ark., 2016).

Faj Gösterim Tekniği

Faj gösterim tekniği son yıllarda mAb üretiminde ön plana çıkmış uygulamalardan bir tanesidir. Bu teknik insan kökenli protein dizilimi kullanılarak farklı özellikler barındıran antikorların üretilmesini sağlamaktadır. Antijene özgü antikorun ağır ve hafif zincirlerine ait mRNA'lar elde edilir ve cDNA'ya çevirilir. Elde edilen cDNA'lar PCR tekniği ile çoğaltılır. Daha sonra kopyası

elde edilen gen bölgeleri M13 bakteriyel vektörlerine klonlanır ve daha sonraki aşamada *Escherichia coli* suşu faj ortamına eklenerek, ortamdaki fajların çoğaltılması sağlanır. Çoğaltılan fajlar, spesifik antikor içeren fajları ayırmak için çip veya yüzeylerine antijen tutturulan 96 kuyucuklu plakalara ilave edilir. Daha sonra yıkama işlemi ile antijene bağlanamayan antikorların (fajların) uzaklaştırılması sağlanır. İkinci aşamada işleme yapma yeteneğinde konjugata sahip sekonder antikorlar eklenir. Son yıkama işleminin ardından spektrofotometrik olarak antikorların ölçümü yapılır (Selimoğlu ve ark., 2016).

Transgenik Fare Tekniği

Bu teknikle elde edilen antikorların elde edilme süreci hibridoma süreci ile hemen hemen aynıdır. Bu teknikteki fark rekombinant DNA teknolojisinin ve gen aktarımının sürece dahil edilmesidir. Öncelikle *in vitro* ortamdaki fare embriyonik kök hücrelere ait VH ve VL zincirleri ile ilgili genlerin inaktivasyonu sağlanır. Daha sonra embriyolar *in vivo* ortama transfer edilerek gelişimleri sağlanır. Elde edilen hayvanlar fare immunglobulini sentezleyemeyen niteliktedir. Bununla birlikte başka bir embriyonik hatta da insan Ig'lerinin gen bölgeleri transfer edilir, bu embriyolar da *in vivo* ortama alınarak gelişimleri sağlanır. Daha sonra elde edilen her iki ırk çiftleştirilerek her iki ırkında özelliğini taşıyan ve sadece insan Ig üretme yeteneğine sahip ırk elde edilmiş olur (Selimoğlu ve ark., 2016; Green, 2014).

Monoklonal Antikor Çeşitleri

Monoklonal antikorların terapötik amaçla kullanılmaya başlanmasıyla birlikte bazı problemler ortaya çıkmıştır. Fare antikorlarının insanda terapötik olarak kullanılması sırasında Human anti-mouse antibody (HAMA, insan anti-fare antikor) yanıtı adı verilen immun tepkinin oluşmasına sebep olmuştur. Bu tepkinin oluşması antikor tedavisinin önündeki en büyük engellerden birisidir (Liddell, 2013). HAMA yanıtının oluşumunu engellemek için rekombinant DNA teknolojisi kullanılmaya başlanmıştır. Bu teknoloji aracılığıyla kimerik antikorlar üretilmiştir. Kimerik antikorlar, fareden elde edilen antikorların Fab bölgesine ait genler ile insanda bulunan antikorların Fc bölgesine ait genlerin birleştirilmesiyle oluşturulur ve bu antikorların yapısı %35 oranında fare kökenli %65 oranında insan kökenlidir. Kimerik monoklonal antikorlar, -ximab ile biten isimlerle tanımlanırlar (rituksimab, infliksimab, setuksimab). Kimerik antikorlar murin antikorlarına göre daha az immunolojik yanıt gösterir ve yarılanma ömürleri daha uzundur. Ancak, yine de önemli derece immun yanıt oluşturmaktadırlar (Bayer, 2019). Bu antikorların sebep olduğu immun yanıtı Human anti-chimeric antibody (HACA, insan anti-kimerik antikor) ismi verilmektedir (Keizer ve ark., 2010). Antikorların nötralizasyonunu önlemek amacıyla yapılan çalışmalarda bir diğer adım insansı antikorların (hümanize) üretilmesidir. Antikor molekülleri hümanize edilerek bu antikorların immunojenitesini ortadan kaldırmak veya azaltmak amaçlanmaktadır. Antikor moleküllerinin insansılaştırılması amacıyla kullanılan yöntem CDR grafting adı verilmektedir (Almagro ve Fransson, 2008). Bu yöntemde insan dışı antikorların CDR bölgelerindeki gen dizileri kopyalanarak, insan antikorlarının CDR bölgelerinde bulunan gen zincirine kopyalanır ve bu şekilde sadece %5-10 oranda fare genine sahip olan insansı antikorlar elde edilir (Safdari, 2013; Selimoğlu ve ark., 2016).

Çizelge 2. Kanser tedavisinde kullanılan monoklonal antikörler

Table 2. Monoclonal antibodies used in cancer treatment

Monoklonal Antikör	Moleküler Yapı	Hedef Antijen	Kanser Türü	Yıl	Kaynak
Ritüksimab	Kimerik	CD20	B hücreli non-hodgkin lenfoma	1997	Pierpont ve ark., 2018
Trastuzumab	İnsansı	HER2 (ERBB2)	Meme-gastroözofageal bileşke adenokarsinomu ve mide kanseri	1998	Dean, 2015
Alemtuzumab	İnsansı	CD52	B-CLL, T-PLL, LGNHL	2001	Pangalis ve ark., 2001
Ibritumomab tiuksetan	Murin	CD20	B hücreli Non-Hodgkin's Lymphoma	2002	Mukherjee ve ark., 2018
Tositumomab	Murin	CD20	B hücreli Non-Hodgkin's Lymphoma	2003	Cheung, 2009; Friedberg ve Fisher, 200
Setüksimab	Kimerik	EGFR	Metastatik kolorektal kanser, Yassı hücreli baş ve boyun kanseri	2004	Bou-Assaly ve ark., 2010 Chidharla ve Kasi., 2020
Bevacizumab	İnsansı	VEGF-A	Serviks kanseri, metastatik kolorektal kanser, glioblastoma, skuamöz olmayan küçük hücreli akciğer kanseri, ovaryum, ovidukt veya primer periton kanseri ve metastatik renal hücreli karsinom	2004	Gerriets ve Kasi, 2019
Panitumumab	İnsan	EGFR	Metastatik kolorektal kanser	2006	Gemmete ve Mukherji, 2011
Ofatumumab	İnsan	CD20	Kronik lenfositik lösemi	2009	AIDallal, 2017
Denosumab	İnsan	RANKL	Meme kanseri, prostat kanseri, küçük hücreli dışı akciğer kanseri ve diğer katı tümörlerden kemik metastazı	2010	Denosumab (Xgeva), 2016
Ipilimumab	İnsan	CTLA-4	Melanoma	2011	Graziani ve ark., 2012
Brentüksimab vedotin	Kimerik	CD30	Hodgkin lenfoma ve sistemik anaplastik büyük hücreli lenfoma	2011	Stark ve Taylor, 2004; van de Donk ve Dhimolea, 2012
Pertuzumab	İnsansı	HER2	Meme kanseri	2012	Glassman ve Balthasar, 2014
Trastuzumab emtansine	İnsansı	HER2	Meme kanseri	2013	Glassman ve Balthasar, 2014
Ramucirumab	İnsan	VEGFR2	Mide kanseri	2014	Lu ve ark., 2020
Blinatumomab	Murin	CD3-CD19	ALL	2014	LiverTox, 2012C
Nivolumab	İnsan	PD-1	NSCLC	2014	Guo ve ark., 2017
Pembrolizumab	İnsansı	PD-1	NSCLC	2014	Dang ve ark., 2016
Nesitumumab	İnsan	EGFR	NSCLC	2015	Fala, 2016
Dinutuksimab	Kimerik	GD2	Nöroblastoma	2015	McGinty ve Kolesar, 2012
Daratumumab	İnsan	CD38	Multiple myeloma ve Non-Hodgkin lenfoma	2015	McKeage, 2016
Elotuzumab	İnsansı	SLAMF7	Multiple myeloma	2015	Markham, 2016A
Atezolizumab	İnsansı	PD-1	Ürotelyal karsinom	2016	Markham, 2016B
Inotuzumab ozogamisin	İnsansı	CD24	ALL	2017	LiverTox, 2012B
Gemtuzumab ozogamisin	İnsansı	CD33	Akut myeloid lösemi	2017	Baron ve Wang, 2018
Cemiplimab	İnsan	PD-1	kutanöz skuamöz hücreli karsinom	2018	Markham ve Duggan, 2018
Polatuzumab Vedotin	İnsansı	CD79β	DLBCL	2019	Deeks, 2019

B-CLL: B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia (B hücreli kronik lenfositik lösemi), T-PLL: T-cell prolymphocytic leukemia (T hücreli lenfositik lösemi), LGNHL: Low-grade non-Hodgkin lymphoma (Düşük dereceli non-Hodgkin lenfoma), ALL: Acute Lymphoblastic Leukemia (Akut Lenfoblastik Lösemi), NSCLC: Non-small-cell lung carcinoma (Küçük hücreli olmayan akciğer karsinomu), DLBCL: Diffuse large B-cell lymphoma (Diffüz büyük B hücreli lenfoma)

Monoklonal Antikörlerin Genel Kullanım Alanı

Monoklonal antikörlerin yüksek spesifisiteye sahip olmaları sebebiyle temel immunolojik ve moleküler araştırma alanlarında önemi artmaktadır. Bu doğrultuda hastalıkların tanı ve tedavisinde, ticari protein saflaştırmada, bağışıklık yanıtının baskılanması amacıyla kanser tedavisinde, alerjik reaksiyonların teşhisinde, bazı hormonların (insülin, insan koryonik gonodotropini, büyüme hormonu) konsantrasyonlarının değerlendirilmesinde, ELISA ve RIA gibi biyokimyasal

analizlerde, kompleks karışımların saflaştırılmasında, hücre zarının yapısı ve özel hücrelerin tanımlanmasında, aşılardan hazırlanması ve artırılmasında kullanılmaktadır. Teşhis için son yıllarda monoklonal antikör içeren ticari tanı kitleri üretilmiştir ve böylece bazı kanserlerin teşhisi, gebelik testleri, hormonal bozuklukların tespiti ve bazı bulaşıcı hastalıkların tanısı yapılabilmektedir. Monoklonal antikörler terapötik olarak çok çeşitli alanlarda kullanılmaktadır. Bunlar kanser tedavisinde, hastalık

yapıcı patojenlerin elemine edilmesinde, organ naklinde oluşan immunsupresyon durumunda, AIDS tedavisinde, otoimmün tedavide, kan pıhtılarının çözülmesinde, kanser hücrelerine karşı radyoimmün terapi gibi alanlarda kullanılmaktadır (Mahroof ve ark., 2016; Mahmuda ve ark., 2017; Modjtahedi ve ark., 2012). Monoklonal antikorlar ayrıca kan gruplarının belirlenmesinde, parazitik identifikasyonda kullanılmaktadır (Ganguly ve ark., 2018).

Monoklonal Antikorların Tedavide Kullanımı

Monoklonal antikorların tedavide kullanılması potansiyeli tıp dünyasında bu alana olan ilginin artmasına sebep olmuştur. Yapılan bir çalışmaya göre geliştirilen tüm biyoteknolojik ilaçların yaklaşık dörtte birinin monoklonal antikorlardan oluştuğu belirtilmiştir. Bu gruptaki ilaçların 30'dan fazla kimerik, insansılaştırılmış veya tamamen insan antikorundan oluşmaktadır (Breedveld, 2000). 2013 yılında tüm dünyada monoklonal antikorların satışından yaklaşık 75 milyon dolar gelir elde edilmiştir. Bu rakam tüm biyofarmasötik ürünlerinden elde edilen gerilire yaklaşık yarısına karşılık gelmektedir. 2018 yılında yaklaşık 115,2 milyar ABD doları değerinde ve 2019 yılı sonunda ise 150 milyar dolar değerindedir. 2025 yılına kadar ise 300 milyar dolar seviyesinde gelir elde edilmesi beklenmektedir. Aralık 2019 yılı itibarıyla ABD ve Avrupa'da onaylanmış 79 adet monoklonal antikor ürünü bulunmaktadır. Geliştirme aşamasında ise 300'den fazla monoklonal antikor bulunmaktadır (Ecker ve ark., 2015; Lu ve ark., 2020).

Monoklonal antikorlar büyük protein yapısına sahiptir ve bu yüzden dağılım kinetikleri küçüktür ve dokulara daha sınırlı düzeyde dağılıma özelliği göstermektedirler. Monoklonal antikorların kanser ve yangı bölgelerine penetre yeteneği sınırlıdır. İlk kullanılan mAb'lar murin mAb yapısındaydı ve buna bağlı olarak HAMA yanıtının oluşumuna sebep olmuştur. HAMA yanıtını mAb tedavisinin önündeki en büyük engellerden birini oluşturmaktadır. Bu engeller iki sebepten ileri gelmektedir. Bunlardan birincisi anafilaksi ve alerji durumunun oluşması, ikincisi ise tekrarlanan tedavilerin önceliklere kıyasla etkisinin daha az olmasıdır (Breedveld, 2000).

Terapötik monoklonal antikorlar derialtı, kas içi (Kİ), damar içi (Dİ) gibi yollarla uygulanabilir. Kİ ve Dİ uygulama sonrası lenfatik kanallarla intersitisyel sıvıya alınan antikorun maksimum konsantrasyona ulaşması 1-8 gün arasında değişmektedir. Bu durum kullanılan antikora göre farklılık göstermektedir. Antikorların dokularda uğradığı bozulmanın önüne geçmek ve %100 biyoyararlanım sağlamak için genellikle Dİ kullanım tercih edilmektedir. HAMA yanıtı genellikle antikorun yapısına bağlı olarak şekillense de bazı durumlarda uygulama yoluna bağlı olarak da şekillenebilmektedir. Antikorların atılımında neonatal Fc reseptörü (FcRn) ismi verilen reseptör görev almaktadır. FcRn böbrek, karaciğer, akciğer gibi birçok doku ve organda tespit edilmiştir (Newsome ve Ernstoff, 2008).

Monoklonal antikorlar, kanser, bazı otoimmün ve bulaşıcı hastalıkların tedavisinde ve organ nakli reddinin engellenmesinde kullanılabilir. Ancak, mAb uygulaması, akut anafilaksi, serum hastalığı, monoklonal antikorlara karşı oluşan antikor yanıtı gibi bazı yan etkiler oluşturmaktadır. Mart 2006'da TGN1412 (CD28'e özgü bir

superagonist mAb) ile yapılan bir çalışmada hayatı tehdit eden sitokin salınım sendromu meydana gelmesi üzerine insanda uygulanacak klinik çalışmaların güvenliğini arttırmak için adımlar atılmaya başlanmıştır (Hansel ve ark., 2010).

İnfüzyon Reaksiyonları

Monoklonal antikorların infüzyonu sırasında meydana gelebilecek yan etki lokal veya sistemik olarak ortaya çıkabilir (Matucci ve ark., 2016). Yaygın semptomlar ateş, kızarma, titreme, göğüs rahatsızlığı, karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal ve döküntülerini içerir. Nadir olarak da anafilaksi ortaya çıkabilir. Monoklonal antikor infüzyonuna bağlı olarak gelişen yan etkiler ilk iki saat içinde ortaya çıkabilir, ancak tedaviden 14 gün sonraya kadar da gecikebilir. Yan etki riskinin en yüksek olduğu dönem ilk veya ikinci uygulama sırasında, ancak tekrarlanan uygulamalarda risk azalabilir (Meisel ve Rizvi, 2011). Monoklonal antikorların infüzyonunu takiben mAb'ye karşı anafilaktik reaksiyonlar, serum hastalığı, tümör lizis sendromu (TLS) ve sitokin salım sendromu (CRS) gibi yan etkiler meydana gelebilir (Hansel ve ark., 2010).

İnfeksiyöz Hastalıklar

İnfeksiyöz hastalıklar monoklonal antikor kullanımı sonucu hızlı şekilde kaybolan veya kalıcı olabilen geçici immun yetmezliğin sonucudur. Yapılan klinik çalışmalarda günümüzde kullanılan anti-TNF- α gibi ajanların tüberküloz veya hepatit B gibi latent seyreden infeksiyonlar için riskli olabileceği gösterilmiştir (Matucci, 2016).

Platelet ve trombosit bozuklukları: Monoklonal antikor kullanımına bağlı immun trombositopeni oluşabilmektedir. İnfliksımab (TNF α 'ya özgü), efalizumab (CD11'a özgü) ve rituksımab (CD20'ye özgü) gibi antikorlar trombositopeniye sebep olabilir, ancak etki mekanizmaları bilinmemektedir (Hansel ve ark., 2010).

Kardiyovasküler Reaksiyonlar

Tedavi amacıyla kullanılan bazı mAb'lar hipertansiyon, tromboembolizm, konjestif kalp yetmezliği, hemoraji gibi kardiyovasküler reaksiyonlara sebep olabilirler. Bevacizumab kullananların yaklaşık %12 ile %34'ünde hipertansiyon şekillenmektedir. Bevacizumab ve Ramucirumab kullanımına bağlı olarak ise yaklaşık %21 oranında tromboembolizm görüldüğü belirtilmiştir. Konjestif kalp yetmezliği ise %1,6 oranında görüldüğü bildirilmiştir (Guan ve ark., 2015).

Pulmoner komplikasyonlar: Monoklonal antikor kullanımına bağlı olarak interstisyel akciğer hastalığı (ILD), kanama, trakea-özofagus fistülü ve tromboembolizm gibi akciğerlere ilişkin komplikasyonlar oluşmaktadır. Bu komplikasyonlar, dispne, öksürük, yorgunluk ve pulmoner opasite gibi klinik belirtilerle kendilerini göstermektedir (Guan ve ark., 2015).

Monoklonal antikorlar genel olarak alloimmün ve otoimmün reaktivitenin inhibisyonu, antiplatelet tedavisi, kanser ve infeksiyöz hastalıkların tedavisinde kullanılırlar.

Alloimmün Reaksiyonun İnhibisyonu

Allogreft reddi veya alloimmün reaksiyon, donör dokularında eksprese edilen antijenlere karşı alıcıda oluşan immun yanıtının sonucudur (Arakelov ve Lakkis, 2000).

1985 yılında böbrek nakli olan hastalarda greft reddinin önlenmesi amacıyla geliştirilen murin mAb olan OKT3'ün (muromonab CD3) rutin kullanımı için ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) onay vermiştir. Monoklonal antikolar ile immunosupresyon sağlamak için yapılan çalışmalarda, T lenfositleri yüzeyinde ekprese edilen interlökin-2 reseptörü kullanılmıştır. İnterlökin-2 reseptörüne (CD25) bağlanmak için kimerik (baziliksımab) ve insanlaştırılmış (daklizumab) mAb olmak üzere iki antikor geliştirilmiştir. Bu mAb'lar, interlökin-2'ye karşı antagonistik etki göstererek veya aktive edilmiş T hücrelerinin ortadan kaldırarak immunosupresyon sağlarlar. Alemtuzumab (Campath-1H, anti-CD52 monoklonal antikor) da organ transplantasyonun reddinin önlenmesinde kullanılan diğer bir mAb'dir (Scherer ve ark., 2007).

Otoimmün Hastalıklar

Monoklonal antikolar otoimmün reaksiyonların önlenmesinde T veya B lenfosit gibi immün sistemin temel hücrelerini hedef alarak etki gösterirler. mAb ile aktive edilmiş hücrelerin hareketleri ve fonksiyonları engellenir, proinflatuar sitokinlerin seviyeleri düşürülür ve böylece aşırı immün yanıt baskılanarak patolojik etkiler hafifletilir. Bu stratejiyle terapötik hedefler, T hücre yüzey antijenleri, T hücre aktivasyon antijenleri, T-B hücreleri ilişkili moleküller, adezyon molekülleri ve sitokinleri içerir. Otoimmün hastalıklarda yapılan ilk çalışmalarda, romatoid artrit ve Crohn hastalığının tedavisinde TNF'ye bağlandığı ve nötralizasyonunu sağlayarak bu hastalıklarla ilgili patolojilerin önüne geçildiği belirlenmiştir. TNF, otoimmün reaksiyonlarda ve enfeksiyöz hastalıklarda aktif monositler ve makrofajlar tarafından üretilen güçlü biyolojik etkiye sahip bir sitokindir. TNF, vazodilatasyonu, damar permabilitesini, platelet aktivasyonunu, akut faz proteinlerinin üretimini, proinflatuar sitokinleri ve yangı mediatörlerini düzenlemekle görevli bir enzimdir. Otoimmün hastalıklarda TNF'yi nötralize eden Kimerik bir mAb olan İnfliksımab (CA2, Remicade9), hem romatoid artrit hem de Crohn hastalığına karşı tedavi imkânı sağlamıştır (Breedveld, 2000).

İlerleyen yıllarda bu hastalıklara ek olarak astım, sedef hastalığı, sistemik lupus eritromatozu, atopik dermatit, mutiple skleroz ve tip 1 diyabet gibi otoimmün hastalıklara karşı monoklonal antikolar geliştirilmiştir. Bu hastalıklarda etkin mekanizma yine B ve T lenfositlerinin ve IL reseptörlerinin baskılanmasıdır. Farklı interlökinler için farklı antikolar geliştirilmiştir. IL-1 β için Canakinumab, IL-2R için Daklizumab ve Basiliksımab, IL-4R için Dupilumab ve Basiliksımab, IL-5 için Mepolizumab gibi birçok antikor geliştirilmiştir (Tavakolpour, 2016). Otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanılan monoklonal antikolar Çizelge 1'de verilmiştir.

Kanser Tedavisi

Kanser ölümlerin en önemli nedenlerinden birisidir. Kanser tedavisinde cerrahi müdahale, kemoterapi, radyoterapi gibi uygulamalar yaygın olarak kullanılmaktadır. Kanser tedavisinde etkili birçok ilaç bulunmasına rağmen güçlü yan etkilerinden dolayı kullanımları sınırlı kalmaktadır. Konvansiyonel kemoterapötik ilaçlar ile kıyaslandığında monoklonal antikolar, normal ve malign dokular arasındaki antijenik farklılıkları ayırt edebilmesi ve normal dokular üzerine

minimum etki göstermesi sebebiyle kullanımı ön plana çıkmaktadır (Li ve ark., 2013).

Kanser Tedavisinde Antikorların Etki Mekanizmaları

Monoklonal antikolar kanser tedavisinde çeşitli etki mekanizmaları ile etkilerini göstermektedirler. Bu mekanizmalar, hücre sinyallesinin inhibe edilmesi ve apoptozis, antikora bağımlı hücrel sitotoksiste (ADCC), komplemana bağılı sitotoksiste (CDC) ve tümör hücrelerine toksik bir yükün hedeflenmesini içerir (Glassman ve Balthasar, 2014).

Hücre Sinyallerinin İnhibisyonu ve Apoptozis

Monoklonal antikolar, çözünür sinyal faktörlerinin nötralizasyonunu (örn., vasküler endotelial büyüme faktörü, hepatosit büyüme faktörü), hücre yüzeyi reseptörlerine bağlanmasını ve bunların bloke edilmesini (yani, sinyal faktörleri ile reseptör etkileşiminin önlenmesi), hücre yüzeyi reseptörlerinin ekspresyonunun azaltılmasını içeren çeşitli mekanizmalar ile kanser hücrelerinde sinyal yollarını antagonize ederler. MAb, reseptörü hücre yüzeyinden sıyrarak veya reseptörün içselleştirilmesini ve katabolizmasını hızlandırarak reseptörün ekspresyonunu azaltabilir (Glassman ve Balthasar, 2014). Spesifik tümörlere bağlanan mAb'ler sinyal inhibisyonu ile reseptörün modülasyonunu indüklerler ve ligand bağlanmasına müdahale ederek hedeflenen tümör hücrelerinde apoptoza yol açabilirler (Li ve ark., 2013).

Antikora Bağımlı Hücrel Sitotoksiste (ADCC)

Bu etkiye bir antikorun Fc bölgesi ile bağımsızlık hücrelerinin yüzeyinde bulunan Fc γ RIIIa reseptörleri arasındaki etkileşim aracılık eder. Monoklonal antikor Fab bölgesi aracılığıyla kanser hücrelerine tutunur daha sonra mAb'nın Fc bölgesine Fc γ RIIIa eksprese eden NKC gibi efektör hücreler bağlanır. Bu tanıma mekanizmasından sonra efektör hücreler perforin ve serin proteazlar ile kanser hücrelerinin apoptozuna neden olurlar (Şakalar ve ark., 2013; Glassman ve Balthasar, 2014).

Komplemana Bağlı Sitotoksiste (CDC)

CDC, monoklonal antikoların (IgM ve IgG) bir efektör fonksiyonudur. Monoklonal antikolar hedef kanser hücrelerinde bulunan yüzey antijenine bağlandıklarında, klasik kompleman yolu protein C1q bu antikolara bağlayarak tetiklenir ve bir membran saldırı kompleksi oluşur. Bu kompleks aracılığı ile kanser hücrelerinin lizisi sağlanır (Li ve ark., 2013).

Kanser Tedavisinde Kullanılan Monoklonal Antikorlar

Karsinogenez genellikle hücre içinde bazı genlerin spontan mutasyonları ile başlar. Bu mutasyonlar proto-onkojenleri aşırı aktive eden ve tümör oluşumunun baskılanmasını sağlayan genlerin inaktive edilmesi şeklinde oluşmaktadır. Bu proliferasyon sürecinin oluşmasında tümörle ilişkili antijen adı verilen yapılar yer almaktadır. Bu antijenik yapılar proliferasyon sürecinde tümör hücrelerinde aşırı düzeyde eksprese edilmeye başlar. Tümörle ilişkili antijenler tümör hücrelerinin proliferasyonunu bloke edici hedefler olarak kullanılırlar (Chiavenna ve ark., 2017).

Kanser tedavisinde kullanılacak monoklonal antikoların hedeflediği tümörle ilişkili antijen seçimi için kapsamlı bir analiz yapılması gerekmektedir. Bu analizde antijenin tümör hücrelerindeki ekspresyonu ile normal dokulardaki ekspresyonu karşılaştırılır. Aynı zamanda antijenin tümör büyümesindeki biyolojik rolünün ortaya

konması gerekmektedir. Tümör hücresinde hücre sinyallerinin inhibisyonunu, ADCC veya CDC gibi mekanizmaları etkinleştirmek için antijen mAb'yi hızla içselleştirmemelidir. Belirtilen etkin mekanizmalarda antikorun Fab bölgesi yüzey reseptörlerine bağlanırken Fc bölgesi ise bağışıklık sistemindeki efektör hücrelerin aktivasyonunu sağlar. Tümör hücreleri üzerine toksik ajan bağlanan antikorlar ise hızla içselleştirilmesi istenmektedir. Hematopoietik farklılaşma antijenleri genellikle CD gruplandırılmalarıyla ilişkili glikoproteinlerden oluşmaktadır, bunlar; CD20, CD30, CD33 ve CD52'den oluşur. Hem normal hem de tümör hücrelerinin yüzeyinde bulunan farklılaşma antijenleri ise çeşitli glikoproteinler ve karbonhidratlar grubunu temsil eder. Onkoloji hastalarında antikorlar için hedef olan büyüme faktörleri arasında, epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), ErbB2, ErbB3, MET, insülin benzeri büyüme faktörü 1 reseptörü (IGF1R), ephrin reseptör A3 (EphA3), TNF reseptörü apoptozu indükleyen ligand reseptörü 1 (TRAIL-R1), TRAIL-R2 ve nükleer faktör γ ligandının reseptör aktivatörü (RANKL). Anjiyogenezde yer alan antijenler genellikle, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), VEGF reseptörü (VEGFR) ve integrinler $\alpha V\beta 3$ ve $\alpha 5\beta 1$ dahil olmak üzere yeni mikrovasküler oluşumunu destekleyen proteinler veya büyüme faktörleridir (Scott ve ark., 2012; Coulson ve ark., 2014). Yukarıda sayılan proteinler kanser tedavisinde mAb'lar için hedef olarak kullanılabilir.

Tedavide kullanılan antikorlar iki şekilde sınıflandırılabilir. Bunlardan ilki doğrudan tedavide kullanılan antikorlardır. Bu antikorlar kanser tedavisinde etkin mekanizmalarla (örn. ADCC/CDC), hücre sinyallerinin inhibisyonu için kanser hücrelerinin doğrudan hedeflenmesi, tümör mikro ortamını hedefleme veya immun kontrol noktalarını hedefleme dahil olmak üzere birkaç farklı mekanizmalarla tedavi sağlarlar (Lu ve ark., 2020). Örneğin, bir hücre yüzeyi proteini olan PD-L1, T lenfositleri üzerinde bulunur. T hücrelerin yüzeyindeki PD-1 reseptörü ile tümör hücrelerinin yüzeyinde bulunan PD-L1 ligandının bağlanması sonucu T lenfositlerin fonksiyonları baskılanır. PD-1 inhibitörü olan bu antikorlar reseptör etkileşimin önüne geçerek T lenfositlerinin pasifize edilmesini önlerler ve böylece T lenfosit tümör hücrelerini tanı ve ortadan kaldırır (Dang ve ark., 2016; Guo ve ark., 2017).

İkinci sınıfta yer alan antikorlar ise terapötik değerini arttırmak için antikora ek modifikasyonlar yapılmasıyla oluşmaktadır. Bunlar antikor-ilaç konjugatı, antikor-radyonüklid konjugatı ve immunolipozomların oluşturulması gibi modifikasyonları içerir (Lu ve ark., 2020). Kanser tedavisinde kullanılan monoklonal antikorlar Çizelge 2'de belirtilmiştir.

Antiplatelet Tedavisi (Antitrombosit Tedavi)

Trombositler fizyolojik olarak vücutta trombüs oluşumunda kilit rol oynamaktadır. Trombositlerin bir araya gelmeleri (agregasyonu), koroner ve periferik arter hastalıkları gibi arteriyel iskemik olayların ortaya çıkmasında ana sebeplerdendir. Bu sebeple antitrombosit tedavi bu hastalıkların önlenmesinde etkin rol oynamaktadır (Thachil, 2016). Antitrombosit tedavi amacıyla trombositler üzerinde bulunan glikoprotein IIb / IIIa yapıları hedef olarak belirlenmiştir (Breedveld, 2000).

Bu yapılar farklı mekanizmalarla trombüs oluşumuna sebep olur. Bu yapılara karşı geliştirilen inhibitör maddeler trombositlerin agregasyonunu engelleyerek trombosit olayların oluşumunun önüne geçerler. Bu amaçla üretilen Absiksımab 1997'de FDA tarafından onay almış, insansılaştırılmış bir monoklonal antikordur. Reseptöre büyük bir afinite ile bağlanır ve büyük moleküllerin bağlanması önler. Yaklaşık 10 dakika içinde etkili olduğu reseptörlerin %80'ini kapattığı belirtilmiştir. Trombositlerin fonksiyonu ilaç uygulanmasının kesilmesinden 96-120 saat sonra normale döndüğü belirtilmiştir (King ve ark., 2016).

İnfeksiyöz Hastalıklar

Antibiyotiklere karşı direnç geliştiren bakterilerin sayısı her geçen gün artmaktadır. Mevcut antimikrobiallere karşı direnç gelişimi ve yeni antimikrobiyal ilaçların geliştirilememesi, bu alanda monoklonal antikorlara olan ilgiyi arttırmıştır. Antimikrobiyal etkinlik gösteren mAb'ler bakteri toksinlerinin nötralizasyonunu sağlar ve bakterilerin patolojik aktivitelerini hafifletirler. Monoklonal antikorlar klasik antibiyotiklerden farklı mekanizmalarla etkilerini göstermeleri sebebiyle antikorlara karşı direnç gelişme ihtimalinin düşük olduğu belirtilmektedir (Wang-Lin ve Balthasar, 2018).

Raksibacumab: Raksibacumab, 2012'de onaylanmış inhalasyon yoluyla alınan ve Antraks (Şarbon) tedavisinde kullanılan monoklonal bir antikordur. Etkisini hastalığı yapan bakterinin koruyucu antijen (Protective Antigen, PA) adı verilen yapısı üzerinden gösterir. PA, antraks bakterinin (*Bacillus anthracis*) konakçı hücrelerin zarındaki reseptörlere bağlanmasını sağlayan bir proteindir. PA bağlanması ile ölümcül toksin ve ödem faktörü oluşumu sağlanır. Ödem faktörü pulmoner ödem ve eksüdatif plevral efüzyonların gelişimine sebep olurken, ölümcül toksin oluşan bağışıklık reaksiyonlarının bozulmasına, bakterilerin kontrolsüz çoğalmasına ve hücre ölümüne sebep olur. Raksibacumab, PA'nın hücre reseptörlerine bağlanmasını engelleyerek ödem ve ölümcül toksinlerin şekillenmesini inhibe eder (Kummerfeldt, 2014).

Obiltoksaksimab: Obiltoksaksimab, 2016'da onaylanmış inhalasyon yoluyla alınan Antraks tedavisinde kullanılan monoklonal antikordur. Etkisini raksibacumabda olduğu gibi PA üzerinden gösterir (Greig, 2016).

Sonuç

Son yıllarda tıp dünyasında kişiye özel tedavi kavramının giderek daha fazla önem kazanmasıyla monoklonal antikorların tedavideki önemi daha da artmaya başlamıştır. Monoklonal antikorların tek bir epitopa bağlanabilme yeteneği bu moleküllere karşı artan ilginin başlıca sebeplerindedir. Özellikle kanser tedavisinde etkilenen hücrenin reseptörü düzeyinde gösterdiği etki bu alandaki çalışmaların ve klinik kullanımlarının artmasına sebep olmuştur. Günümüzde monoklonal antikorlar tüm farmasötik ürünler içinde en fazla paya sahip gruplardan biridir. Yapılan çalışmalarla önümüzdeki yıllarda daha da fazla monoklonal antikorun kullanıma sunulması beklenmektedir.

Bilgilendirme

Bu derleme “Monoklonal Antikorların Tedavide Kullanımı” başlıklı Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Doktora seminerinden özetlenmiştir.

Kaynaklar

- Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. 2015. Cellular and molecular immunology. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders. ISBN 9780323286459 0323286453
- Agerberth B, Guðmundsson GH. 2006. Host antimicrobial defence peptides in human disease. In: Schaffer W, (editors) Antimicrobial peptides and human disease. Berlin, Springer, pp: 67-90 ISBN 978-3-540-29916-5
- Akondy RS, Fitch M, Edupuganti S, Yang S, Kissick HT, Li KW, Youngblood BA, Abdelsamed HA, McGuire DJ, Alexe G, Nagar S, McCausland MM, Gupta S, Tata P, Haining WN, McElrath MJ, Zahng D Hu B, Greenleaf WJ, Goronzy JJ, Mulligan MJ, Hellerstein M, Ahmed R. 2017. Origin and differentiation of human memory CD8 T cells after vaccination. *Nature*, 552: 362-367. <https://doi.org/10.1038/nature24633>
- Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. 2002. Molecular Biology of the Cell. New York: Garland Science. ISBN-10: 0815332882
- Aldallal SM. 2017. Ofatumumab- a valid treatment option for chronic lymphocytic leukemia patients. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 13: 905-907. doi: 10.2147/TCRM.S140023
- Almagro JC, Fransson J. 2008. Humanization of antibodies. *Frontiers in Bioscience.*, 13(1), 1619-1633. PMID: 17981654
- Amarasekera M. 2011. Immunoglobulin E in health and disease. *Asia Pacific Allergy*, 1(1): 12-15. doi: 10.5415/apallergy.2011.1.1.12
- Ansar W, Ghosh S. 2013. Monoclonal antibodies: a tool in clinical research. *Indian Journal of Clinical Medicine* 4, S11968. <https://doi.org/10.4137/IJCM.S11968>
- Arakelov A, Lakkis FG. 2000. The alloimmune response and effector mechanisms of allograft rejection. In *Seminars in nephrology*, 20(2): 95-102. PMID: 10746853
- Baron J, Wang ES. 2018. Gemtuzumab ozogamicin for the treatment of acute myeloid leukemia. Expert review of clinical pharmacology, 11(6): 549-559. doi: 10.1080/17512433.2018.1478725
- Bayer V. 2019. An Overview of Monoclonal Antibodies. In *Seminars in oncology nursing.*, 35(5): 150927. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2019.08.006>
- Beck G, Habicht GS. 1996. Immunity and the invertebrates. *Scientific American.*, 275(5): 60-66. doi: 10.1038/scientificamerican1196-60.
- Bou-Assaly W, Mukherji S. 2010. Cetuximab (erbitux). *American Journal of Neuroradiology*, 31(4): 626-627. doi: 10.3174/ajnr.A2054
- Boudreau CM, Alter G. 2019. Extra-neutralizing FcR-mediated antibody functions for a universal influenza vaccine. *Front Immunol.*, 10, 440. doi: 10.3389/fimmu.2019.00440
- Breedveld FC. 2000. Therapeutic monoclonal antibodies. *Lancet.*, 355(9205): 735-740. doi:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)01034-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)01034-5)
- Bruno V, Battaglia G, Nicoletti F. 2011. The advent of monoclonal antibodies in the treatment of chronic autoimmune diseases. *Neurological sciences*, 31(3): 283-288. doi: 10.1007/s10072-010-0382-6
- Burnet FM. 1957. A modification of Jerne's theory of antibody production using the concept of clonal selection. *Australian Journal of Science*, 20(3): 67-9. doi: 10.3322/canjclin.26.2.119
- Cheung MC, Maceachern JA, Haynes AE, Meyer RM, Imrie K. 2009. Members of the Hematology Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-Based Care. 131I-Tositumomab in lymphoma. *Current Oncology.*, 16(5): 32. PMID: 19862360
- Chiavenna SM, Jaworski JP, Vendrell A. 2017. State of the art in anti-cancer mAbs. *Journal of biomedical science*, 24(1): 15. <https://doi.org/10.1186/s12929-016-0311-y>
- Chidharla A, Kasi A. 2020. Cetuximab. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing., Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459293/> (Erişim Tarihi:10.05.2020)
- Chiu ML, Goulet DR, Teplyakov A, Gilliland GL. 2019. Antibody Structure and Function: The Basis for Engineering Therapeutics. *Antibodies*, 8(4): 55. doi: 10.3390/antib8040055
- Coulson A, Levy A, Gossell-Williams M. 2014. Monoclonal Antibodies in Cancer Therapy: Mechanisms, Successes and Limitations. *The West Indian medical journal*, 63(6): 650-654. <https://doi.org/10.7727/wimj.2013.241>
- Cunningham AF, Flores-Langarica A, Bobat S, Dominguez Medina CC, Cook CN, Ross EA, Henderson IR. 2014. B1b cells recognize protective antigens after natural infection and vaccination. *Frontiers in immunology*, 5: 535. doi: 10.3389/fimmu.2014.00535
- Damelang T, Rogerson SJ, Kent SJ, Chung AW. 2019. Role of IgG3 in infectious diseases. *Trends in Immunology*, 40(3): 197-211. doi:<https://doi.org/10.1016/j.it.2019.01.005>
- Dang TO, Ogunniyi A, Barbee MS, Drilon A. 2016. Pembrolizumab for the treatment of PD-L1 positive advanced or metastatic non-small cell lung cancer. Expert review of anticancer therapy, 16(1): 13-20. <https://doi.org/10.1586/14737140.2016.1123626>
- De Smet K, Contreras R. 2005. Human antimicrobial peptides: defensins, cathelicidins and histatins. *Biotechnology letters.*, 27(18): 1337-1347.
- De Souza AW, Mesquita Júnior D, Araújo JA, Catelan TT, Cruvinel WDM, Andrade LE. 2010. Immune system: part III. The delicate balance of the immune system between tolerance and autoimmunity. *Revista Brasileira de Reumatologia.*, 50(6): 665-79. PMID: 21243307
- De Taeye SW, Rispens T, Vidarsson G. 2019. The Ligands for Human IgG and Their Effector Functions. *Antibodies*, 8(2): 30. <https://doi.org/10.3390/antib8020030>
- Dean L. 2015. Trastuzumab (herceptin) therapy and ERBB2 (HER2) genotype. In *Medical Genetics Summaries. NCBJ.*, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK310376/> (Erişim Tarihi: 10.05.2020)
- Deeks ED. 2019. Polatuzumab Vedotin: First Global Approval. *Drugs*, 79(13), 1467-1475. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01175-0>
- Delacroix DL, Dive C, Rambaud JC, Vaerman JP. 1982. IgA subclasses in various secretions and in serum. *Immunology.*, 47(2): 383-385. PMID: 7118169
- Denosumab (Xgeva) [Internet] 2016. Ottawa (ON): CADTH., Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK409947> (Erişim Tarihi: 10.05.2020).
- Duarte J, Deshpande P, Guiyedi V, Mécheri S, Fesel C, Cazenave PA, Pied S. 2007. Total and functional parasite specific IgE responses in Plasmodium falciparum-infected patients exhibiting different clinical status. *Malaria journal*, 6(1): 1-13. doi: 10.1186/1475-2875-6-1
- Durmaz EÖ. 2013. B hücre aktivasyonu ve antikor üretimi. *Archives of the Turkish Dermatology and Venerology/Turkderm.*, 47(1): 24-7. doi: 10.4274/turkderm.47.s4
- Ecker DM, Jones SD, Levine HL. 2015. The therapeutic monoclonal antibody market. In *MAbs* 7(1): 9-14. doi: 10.4161/19420862.2015.989042.
- Ehrenstein MR, Cook HT, Neuberger MS. 2000. Deficiency in serum immunoglobulin (Ig) M predisposes to development of IgG autoantibodies. *The Journal of experimental medicine.*, 191(7): 1253-1258. doi: 10.1084/jem.191.7.1253.

- Erb KJ. 2007. Helminths, allergic disorders and IgE-mediated immune responses: where do we stand? *European journal of immunology*, 37(5): 1170-1173. doi: 10.1002/eji.200737314.
- Fala L. 2016. Portrazza (Necitumumab), an IgG1 Monoclonal Antibody, FDA Approved for Advanced Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *American health and drug benefits*, 9(Spec Feature), 119-122. PMID: 27668058
- Fillatreau S. 2018. Natural regulatory plasma cells. *Current opinion in immunology*, 55: 62-66. doi: 10.1016/j.coi.2018.09.012
- Forthal DN. 2014. Functions of Antibodies. *Microbiology spectrum*, 2(4): 1-17. PMID: 25215264
- Friedberg JW, Fisher RI. 2004. Iodine-131 tositumomab (Bexxar): radioimmunoconjugate therapy for indolent and transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Expert review of anticancer therapy*, 4(1): 18-26. PMID: 19862360
- Ganguly S, Choudhary S, Kataria AK, Bhati T. 2018. Production of Monoclonal Antibodies. In: Ganguly S, Choudhary S. (editors). Delhi, India. Recent Research Trends in Veterinary Sciences and Animal Husbandry, AkiNik Publications, pp. 33-40. DOI: 10.22271/ed.book04.a03
- Gemmete JJ, Mukherji SK. 2011. Panitumumab (vectibix). *American journal of neuroradiology*, 32(6): 1002-1003. doi: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2601>
- Gerriets V, Kasi A. 2019. Bevacizumab. In StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482126/> (Erişim Tarihi: 10.05.2020)
- Geskin LJ. 2015. Monoclonal Antibodies. *Dermatologic clinics*, 33(4): 777-786. doi: 10.1016/j.det.2015.05.015
- Glassman PM, Balthasar JP. 2014. Mechanistic considerations for the use of monoclonal antibodies for cancer therapy. *Cancer biology and medicine*, 11(1): 20-33. doi: 10.7497/j.issn.2095-3941.2014.01.002
- Godwin L, Crane JS. 2019. Biochemistry, Immunoglobulin E (IgE). In StatPearls [Internet]. StatPearls, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541058/> (Erişim Tarihi: 10.05.2020).
- Graziani G, Tentori L, Navarra P. 2012. Ipilimumab: a novel immunostimulatory monoclonal antibody for the treatment of cancer. *Pharmacological research*, 65(1): 9-22. doi: 10.1016/j.phrs.2011.09.002
- Green L. 2014. Transgenic mouse strains as platforms for the successful discovery and development of human therapeutic monoclonal antibodies. *Current drug discovery technologies*, 11(1): 74-84. doi: 10.2174/15701638113109990038
- Grönwall C, Vas J, Silverman GJ. 2012. Protective roles of natural IgM antibodies. *Frontiers in immunology*, 3: 66. doi: 10.3389/fimmu.2012.00066
- Gruys E, Toussaint MJM, Niewold TA, Koopmans SJ. 2005. Acute phase reaction and acute phase proteins. *Journal of Zhejiang University. Science*, 6(11): 1045-1056. doi: 10.1631/jzus.2005.B1045
- Guan M, Zhou YP, Sun JL, Chen SC. 2015. Adverse events of monoclonal antibodies used for cancer therapy. *BioMed Research International*, 2015, 1-13. doi: 10.1155/2015/428169
- Guo L, Zhang H, Chen B. 2017. Nivolumab as Programmed Death-1 (PD-1) Inhibitor for Targeted Immunotherapy in Tumor. *Journal of Cancer*, 8(3): 410-416. <https://doi.org/10.7150/jca.17144>
- Gutcher I, Becher B. 2007. APC-derived cytokines and T cell polarization in autoimmune inflammation *The Journal of clinical investigation*, 117(5): 1119-1127. doi: 10.1172/JCI31720.
- Hansel TT, Kropshofer H, Singer T, Mitchell JA, George AJ. 2010. The safety and side effects of monoclonal antibodies. *Nature reviews Drug discovery*, 9(4): 325-338. doi: 10.1038/nrd3003
- Hanson LA. 1961. Comparative immunological studies of the immune globulins of human milk and of blood serum. *International Archives of Allergy and Immunology*, 18(5): 241-267. doi: 10.1159/000229177
- Hoffman W, Lakkis FG, Chalasani G. 2016. B cells, antibodies, and more. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 11(1): 137-154. doi: 10.2215/CJN.09430915
- Hulett MD, Hogarth PM. 1998. The second and third extracellular domains of FcγRI (CD64) confer the unique high affinity binding of IgG2a. *Molecular immunology*, 35(14-15): 989-996. [https://doi.org/10.1016/S0161-5890\(98\)00069-8](https://doi.org/10.1016/S0161-5890(98)00069-8)
- Iwasaki A, Medzhitov R. 2015. Control of adaptive immunity by the innate immune system. *Nature immunology*, 16(4): 343-353. doi: 10.1038/ni.3123
- Jain S, Gautam V, Naseem S. 2011. Acute-phase proteins: As diagnostic tool. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 3(1): 118-127. doi: 10.4103/0975-7406.76489
- Janeway CA Jr, Travers P, Walport M. 2001. *The Immune System in Health and Disease*. 5th edition. New York: Garland Science; The major histocompatibility complex and its functions. *Immunobiology*, Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK27156/> (Erişim Tarihi: 10.05.2020)
- Johnson RW, Von Borell E. 1994. Lipopolysaccharide-induced sickness behavior in pigs is inhibited by pretreatment with indomethacin. *Journal of Animal Science*, 72(2): 309-314. <https://doi.org/10.2527/1994.722309x>
- Junqueira LCU, Carneiro J. 2005. *Basic histology: text and atlas*. United States: McGraw-Hill Medical. ISBN-10: 0071780335
- Kaya MN, Caner B, Avcı N. 2018. Onkolojide Yeni Bir Dönem: İmmunokonjugatlar. *Kocaeli Tıp Dergisi*, 7(1): 25-31. doi: 10.5505/kt.2018.83997
- Kaya S. 2013. *Veteriner Farmakoloji*. Ankara: Medisan Yayınevi. ISBN 978-975-7774-72-3
- Keizer RJ, Huitema AD, Schellens JH, Beijnen JH. 2010. Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. *Clinical pharmacokinetics*, 49(8): 493-507. doi: 10.2165/11531280-000000000-00000
- King S, Short M, Harmon C. 2016. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors: the resurgence of tirofiban. *Vascular pharmacology*, 78: 10-16. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2015.07.008>
- Koj A. 1989. The Role of Interleukin-6 as the Hepatocyte Stimulating Factor in the Network of Inflammatory Cytokines. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 557(1): 1-8. doi: 10.1111/j.1749-6632.1989.tb23994.x.
- Kumar V, Sharma A. 2010. Neutrophils: Cinderella of innate immune system. *International immunopharmacology*, 10(11): 1325-1334. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2010.08.012>
- Kummerfeldt CE. 2014. Raxibacumab: potential role in the treatment of inhalational anthrax. *Infection and drug resistance* 7, 101-109. <https://doi.org/10.2147/IDR.S47305>.
- Kunkel HG, Prendergast RA. 1966. Subgroups of γA Immune Globulins. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 122(3): 910-913. <https://doi.org/10.3181/00379727-122-31287>
- Li G, Wang S, Xue X, Qu X, Liu H. 2013. Monoclonal antibody-related drugs for cancer therapy. *Drug discoveries and therapeutics*, 7(5): 178-184. PMID: 24270381
- Liddell E. 2013. Antibodies. In: David W (editor). *The Immunoassay Handbook*. Elsevier. pp. 245-265. ISBN 978-0-08-097037-0
- Liu JK. 2014. The history of monoclonal antibody development—progress, remaining challenges and future innovations. *Annals of Medicine and Surgery*, 3(4): 113-116. doi: 10.1016/j.amsu.2014.09.001
- LiverTox 2012a. Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): Monoclonal Antibodies, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548844/> (Erişim tarihi: 25.05.2020).
- LiverTox 2012b Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): Inotuzumab Ozogamicin. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547906/> (Erişim tarihi: 25.05.2020).

- LiverTox 2012c. Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): Blinatumomab, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548198/> (Erişim tarihi: 25.05.2020).
- Lu RM, Hwang YC, Liu JJ, Lee CC, Tsai HZ, Li HJ, Wu HC. 2020. Development of therapeutic antibodies for the treatment of diseases. *Journal of Biomedical Science*, 27(1): 1-30. <https://doi.org/10.1186/s12929-019-0592-z>
- Mahmuda A, Bande F, Al-Zihiry KJK, Abdulhaleem N, Majid RA, Hamat RA, Abdullah WO, Unyah Z. 2017. Monoclonal antibodies: A review of therapeutic applications and future prospects. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 16(3): 713-722. doi: 10.4314/tjpr.v16i3.29
- Mahroof S, Pant G, Rafeek R. 2016. Monoclonal Antibodies: An Emerging Immunotherapy Technology. *European Journal of Biomedical and Pharmaceutical sciences*, 3(4): 134-143.
- Manz RA, Arce S, Cassese G, Hauser AE, Hiepe F, Radbruch A. 2002. Humoral immunity and long-lived plasma cells. *Current opinion in immunology*, 14(4): 517-521. doi: 10.1016/S0952-7915(02)00356-4
- Markham A. 2016B. Atezolizumab: first global approval. *Drugs*, 76(12): 1227-1232. doi: 10.1007/s40265-016-0618-8
- Markham A, Duggan S. 2018. Cemiplimab: first global approval. *Drugs*, 78(17): 1841-1846. doi: 10.1007/s40265-018-1012-5
- Markham A. 2016A. Elotuzumab: first global approval. *Drugs*, 76(3): 397-403. doi: 10.1007/s40265-016-0540-0
- Matucci A, Nencini F, Pratesi S, Maggi E, Vultaggio A. 2016. An overview on safety of monoclonal antibodies. *Current opinion in allergy and clinical immunology*, 16(6): 576-581. doi: 10.1097/ACI.0000000000000315.
- McGinty L, Kolesar J. 2012. Dinutuximab for maintenance therapy in pediatric neuroblastoma. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 74(8): 563-567. doi: 10.2146/ajhp160228
- McKeage K. 2016. Daratumumab: first global approval. *Drugs*, 76(2): 275-281. doi: 10.1007/s40265-015-0536-1
- Medzhitov R, Janeway Jr CA. 1998. Innate immune recognition and control of adaptive immune responses. In *Seminars in immunology*, 10(5): 351-353. doi: 10.1006/smim.1998.0136
- Medzhitov R. 2007. Recognition of microorganisms and activation of the immune response. *Nature*, 449(7164): 819-826. doi: 10.1038/nature06246
- Meisel K, Rizvi SA. 2011. Complications of monoclonal antibody therapy. *Rhode Island Medical Journal* 94(11): 317. PMID: 22204093
- Mishra AK, Mariuzza RA. 2018. Insights into the structural basis of antibody affinity maturation from next-generation sequencing. *Frontiers in immunology*, 9: 117. doi: 10.3389/fimmu.2018.00117
- Modjtahedi H, Ali S, Essapen S. 2012. Therapeutic application of monoclonal antibodies in cancer: advances and challenges. *British Medical Bulletin*. 104(1): 41-59. doi: 10.1093/bmb/lds032
- Mogensen TH. 2009. Pathogen recognition and inflammatory signaling in innate immune defenses. *Clinical microbiology reviews*, 22(2): 240-273. doi: 10.1128/CMR.00046-08
- Molina H. 2004. Complement and immunity. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 30(1): 1-18. doi:10.1016/s0889-857x(03)00113-3
- Motley MP, Banerjee K, Fries BC. 2019. Monoclonal antibody-based therapies for bacterial infections. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 32(3): 210-216. doi: 10.1097/QCO.0000000000000539
- Mukherjee S, Ayanambakkam A, Ibrahim S, Schmidt S, Charkrabarty JH, Khawandanah M. 2018. Ibritumomab tiuxetan (Zevalin) and elevated serum human anti-murine antibody (HAMA). *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy* 11(3): 187-188. <https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2017.12.004>
- Newsome BW, Ernstoff MS. 2008. The clinical pharmacology of therapeutic monoclonal antibodies in the treatment of malignancy; have the magic bullets arrived? *British journal of clinical pharmacology*, 66(1): 6-19. doi: 10.1111/j.1365-2125.2008.03187.x
- Nussenzweig MC, Steinman RM, Gutchinov BODMA, Cohn ZA. 1980. Dendritic cells are accessory cells for the development of anti-trinitrophenyl cytotoxic T lymphocytes. *Journal of Experimental Medicine*, 152(4): 1070-1084. doi: 10.1084/jem.152.4.1070
- Omilusik KD, Goldrath AW. 2017. The origins of memory T cells. *Nature*, 552(7685): 337-339. doi: 10.1038/d41586-017-08280-8
- Palmeira P, Quinello C, Silveira-Lessa AL, Zago CA, Carneiro-Sampaio M. 2011. IgG placental transfer in healthy and pathological pregnancies. *Clinical and Developmental Immunology*, 2012: 1-13. <https://doi.org/10.1155/2012/985646>
- Pandey S. 2010. Hybridoma technology for production of monoclonal antibodies. *Hybridoma*, 1(2): 017.
- Pangalis GA, Dimopoulou MN, Angelopoulou MK, Tsekouras C, Vassilakopoulos TP, Vaiopoulos G, Siakantaris MP. 2001. Campath-1H (anti-CD52) monoclonal antibody therapy in lymphoproliferative disorders. *Medical Oncology*, 18(2): 99-107. doi: 10.1385/MO:18:2:99
- Parihar A, Eubank TD, Doseff AI. 2010. Monocytes and macrophages regulate immunity through dynamic networks of survival and cell death. *Journal of innate immunity*, 2(3): 204-215. doi: 10.1159/000296507
- Parkin J, Cohen B. 2001. An overview of the immune system. *Lancet*, 357(9270): 1777-1789. doi:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04904-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04904-7)
- Paul S, Lal G. 2017. The molecular mechanism of natural killer cells functions and its importance in cancer immunotherapy. *Frontiers in immunology*, 8: 1124. doi: 10.3389/fimmu.2017.01124
- Pierpont TM, Limper CB, Richards KL. 2018. Past, present, and future of rituximab—the world's first oncology monoclonal antibody therapy. *Frontiers in Oncology*, 8: 163. doi: 10.3389/fonc.2018.00163
- Qamar N, Fuleihan RL. 2014. The hyper IgM syndromes. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*, 46(2): 120-130. doi: 10.1007/s12016-013-8378-7
- Quigley MF, Gonzalez VD, Granath A, Andersson J, Sandberg JK. 2007. CXCR5+ CCR7-CD8 T cells are early effector memory cells that infiltrate tonsil B cell follicles. *European Journal of Immunology*, 37(12): 3352-3362. <https://doi.org/10.1002/eji.200636746>
- Rizzieri D. 2016. Zevalin (ibritumomab tiuxetan): after more than a decade of treatment experience, what have we learned? *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 105: 5-17. doi: 10.1016/j.critrevonc.2016.07.008.
- Rogentine Jr GN, Rowe DS, Bradley J, Waldmann TA, Fahey JL. 1966. Metabolism of human immunoglobulin D (IgD). *Journal of Clinical Investigation*, 45(9): 1467-1478. doi: 10.1172/JCI105454
- Román VRG, Murray JC, Weiner LM. 2014. Antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) In: Margaret E. Ackerman, Falk Nimmerjahn (editors). *Antibody Fc*. Cambridge, Massachusetts, USA: Academic press, s: 1-27. ISBN 978-0-12-394802-1
- Samaranayake L. 2012. *Essential Microbiology for Dentistry*. London, UK: Churchill Livingstone, Elsevier. ISBN 9780702074356
- Safdari Y, Farajnia S, Asgharzadeh M, Khalili M. 2013. Antibody humanization methods—a review and update. *Biotechnology and Genetic Engineering Reviews*, 29(2): 175-186. doi: 10.1080/02648725.2013.801235
- Scherer MN, Banas B, Mantouvalou K, Schnitzbauer A, Obed A, Krämer BK, Schlitt HJ. 2007. Current concepts and perspectives of immunosuppression in organ transplantation. *Langenbeck's Archives of Surgery*, 392(5): 511-523. doi: 10.1007/s00423-007-0188-z.

- Scott AM, Allison JP, Wolchok JD. 2012. Monoclonal antibodies in cancer therapy. *Cancer Immunity Archive*, 12(1). PMID: 22896759
- Selimoğlu S, Kasap M, Akpınar G, Karadenizli A. 2016. Monoklonal Antikor Teknolojisinin Dünü, Bugünü ve Geleceği. *Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2(1): 6-14. <https://doi.org/10.30934/kusbed.358477>
- Siber GR, Schur PH, Aisenberg AC, Weitzman SA, Schiffman G. 1980. Correlation between serum IgG-2 concentrations and the antibody response to bacterial polysaccharide antigens. *The New England Journal of Medicine*, 303(4): 178-182. doi: 10.1056/NEJM198007243030402
- Silva MT, Correia-Neves M. 2012. Neutrophils and macrophages: the main partners of phagocyte cell systems. *Frontiers in immunology*, 3: 174. doi: 10.3389/fimmu.2012.00174
- Stark GR, Taylor WR. 2004. Analyzing the G2/M checkpoint. *Methods in Molecular Biology*, 280, 51-82. doi: 10.1385/1-59259-788-2:051
- Stavnezer J, Schrader CE. 2014. IgH chain class switch recombination: mechanism and regulation. *Journal of Immunology*, 193(11): 5370-5378. doi: 10.4049/jimmunol.1401849
- Suzuki M, Kato C, Kato A. 2015. Therapeutic antibodies: their mechanisms of action and the pathological findings they induce in toxicity studies. *Journal of Toxicologic Pathology*, 28(3): 133-139. doi: 10.1293/tox.2015-0031.
- Şakalar Ç, İzgi K, Canatan H. 2013. Kanser immün terapi ve monoklonal antikorlar. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 27(2): 105-111.
- Tabl A, Abbas AT, El-Kafrawy S, Wahid A. 2015. Monoclonal antibodies: Principles and applications of immunodiagnosis and immunotherapy for hepatitis C virus. *World Journal of Hepatology*, 7(22): 2369–2383. doi: 10.4254/wjh.v7.i22.2369
- Tavakolpour S. 2016. Anti-interleukin and associated receptors monoclonal antibodies therapy in autoimmune diseases. *Receptors and Clinical Investigation*, 3(1): e1173. doi: 10.14800/rci.1173
- Thachil J. 2016. Antiplatelet therapy- a summary for the general physicians. *Clinical Medicine*, 16(2): 152–160. doi: 10.7861/clinmedicine.16-2-152
- Thau L, Mahajan K. 2020. Physiology, Opsonization. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534215/> (Erişim tarihi: 28.05.2020).
- Tomasi Jr TB, Tan EM, Solomon A, Prendergast RA. 1965. Characteristics of an immune system common to certain external secretions. *Journal of Experimental Medicine*, 121(1): 101-124. doi: 10.1084/jem.121.1.101
- Turvey SE, Broide DH. 2010. Innate immunity. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125(2): S24-S32. doi: 10.1016/j.jaci.2009.07.016
- Van de Donk NW, Dhimolea E. 2012. Brentuximab vedotin. *mAbs*, 4(4): 458–465. doi: 10.4161/mabs.20230
- Van Kooten C, Banchereau J. 1997. Functions of CD40 on B cells, dendritic cells and other cells. *Current Opinion in Immunology*, 9(3): 330-337. [https://doi.org/10.1016/S0952-7915\(97\)80078-7](https://doi.org/10.1016/S0952-7915(97)80078-7)
- Vidarsson G, Dekkers G, Rispens T. 2014. IgG subclasses and allotypes: from structure to effector functions. *Frontiers in Immunology*, 5, 520. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00520>
- Vivier E, Tomasello E, Baratin M, Walzer T, Ugolini S. 2008. Functions of natural killer cells. *Nature Immunology*, 9(5), 503-510. doi: 10.1038/ni1582
- Wang LD, Clark MR. 2003. B-cell antigen-receptor signalling in lymphocyte development. *Immunology*, 110(4): 411-420. doi: 10.1111/j.1365-2567.2003.01756.x
- Wang TS, Byrne PJ, Jacobs LK, Taube JM. 2011. Merkel cell carcinoma: update and review. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*, 30(1): 48. doi: 10.1016/j.sder.2011.02.001
- Wang W, Erbe AK, Hank JA, Morris ZS, Sondel PM. 2015. NK cell-mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity in cancer immunotherapy. *Frontiers in Immunology*, 6: 368. doi: 10.3389/fimmu.2015.00368
- Wang W, Singh S, Zeng DL, King K, Nema S. 2007. Antibody structure, instability, and formulation. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 96(1): 1-26. <https://doi.org/10.1002/jps.20727>
- Wang-Lin SX, Balthasar JP. 2018. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations for the use of monoclonal antibodies in the treatment of bacterial infections. *Antibodies*, 7(1): 5-25. doi: 10.3390/antib7010005
- Wykes M. 2003. Why do B cells produce CD40 ligand? *Immunology and Cell Biology*, 81(4): 328-331. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1711.2003.01171.x>
- Youngblood B, Hale JS, Kissick HT, Ahn E, Xu X, Wieland A, Araki K, West EE, Ghoneim HE, Fan Y, Dogra P, Davis CW, Konieczny BT, Anita R, Cheng X, Rafi A. 2017. Effector CD8 T cells dedifferentiate into long-lived memory cells. *Nature*, 552(7685): 404-409. doi: 10.1038/nature25144
- Zhou H, Wu L. 2017. The development and function of dendritic cell populations and their regulation by miRNAs. *Protein Cell*, 8(7): 501-513. <https://doi.org/10.1007/s13238-017-0398-2>